

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

ANNÉE 1971

N°

3

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

BOUILLIÉ Jacques

Né le 27 Février 1940, au Havre

Présentée et soutenue publiquement le 22 Juin 1971

MANIFESTATIONS CUTANÉES DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES
A L'OCCASION DE DEUX CAS.

Président : Mr. R. LAPLANE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)
1971

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

ANNÉE 1971

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

BOUILLIÉ Jacques

Né le 27 Février 1940, au Havre

Présentée et soutenue publiquement le 22 Juin 1971

**MANIFESTATIONS CUTANÉES DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES
A L'OCCASION DE DEUX CAS.**

Président : Mr. R. LAPLANE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)
1971



PROFESSEURS TITULAIRES :

MM. ANDRE R.	Hématologie
BRISAUD H.	Pédiatrie
BROCARD R.	Médecine
BUGNARD L.	Biophysique
CAROLI J.	Médecine
CERBONNET G.	Chirurgie
CHERIGIE Ed.	Radiologie
CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
CONTE M.	Médecine
DAGUET L.	Bactériologie
DEBRAY J.	Médecine
FLABEAU F.	Chirurgie
GERBEAUX J.	Thérapeutique
GOSSET J.	Chirurgie
HUGELIN A.	Physiologie
LAPLANE R.	Pédiatrie
LELORIER G.	Obstétrique
LOEPER J.	Médecine expérimentale - Immunologie
LOYGUE J.	Chirurgie
MAROIS M.	Histologie
MERGER R.	Obstétrique
MILHAUD G.	Biophysique
NICK J.	Neurologie
ORCEL L.	Anatomie pathologique
PERRAULT M.	Médecine
POLONOVSKI Claude	Pédiatrie
POLONOVSKI Jacques	Biochimie
RICHET G.	Néphrologie
WOLFROMM R.	Médecine

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. CHALUT J.	Radiologie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie
GIRARD F.	Physiologie
GOLVAN Y.J.	Parasitologie
MM. LESTRADET H.	Pédiatrie
PICARD J.	Biochimie
ROUX Ch.	Embryologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

MM. AKOUN G.	Médecine
ARDAILLOU R.	Physiologie
BAUX S.	Chirurgie
BITKER M.	Urologie
BOURY G.	Chirurgie
BRICOUT F.	Bactériologia/Virologie
CATINAT J.	Médecine
CHEYMOL G.	Pharmacologie
CHOUARD Cl.	O.R.L.
CLOAREC M.	Médecine
CONTAMIN F.	Médecine
COSCAS G.	Ophthalmologie
DAUTRY P.	Chirurgie
DELIGNE P.	Anesthésiologie
DOYON D.	Radiologie
DRY J.	Médecine
DUHAMEL G.	Hématologie
FOUET P.	Thérapeutique
GAÛTIER H.	Physiologie
GUILMET Cl.	Anesthésiologie
GUIRAUDON G.	Anatomie
HERMAN D.	Médecine
HUGUET Cl.	Chirurgie
JACQUILLAT Cl.	Hématologie
LASFARGUES G.	Pédiatrie
LEVY V.G.	Médecine
MALAFOSSE M.	Chirurgie
MENSCH B.	Biophysique
MERY J.Ph.	Néphrologie
Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
PIERON R.	Médecine
POULET J.	Médecine
RAMPINI Cl.	Biochimie
RICHARDET J.-M.	Pédiatrie
ROLAND J.	Anatomie pathologique
SALAT J.	Obstétrique
SALMON Ch.	Hématologie
SANTARELLI J.	Obstétrique
WARGON H.	Médecine expérimentale
WEINMANN S.	Biochimie

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS :

M. C.A. Associé - M. ELIAKIS Em. Médecine légale

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS :

A MON MAÎTRE,

Monsieur le Professeur R. LAPLANE,

Qui m'a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse.

En témoignage de mon
profond respect, de mon
admiration et de ma gra-
titude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LASFARGUES

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse et m'a guidé au
cours de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression
de ma très grande reconnais-
sance pour les conseils qu'il
m'a prodigués et pour son
enseignement dont j'ai profité
maintenant comme au temps des
conférences d'Internat.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POLONOVSKI

dont la grande science a été
si précieuse dans la conduite
des explorations et l'inter-
prétation des résultats.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-C. MORARD

Maître de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.
Institut d'Immunobiologie de l'Hôpital Broussais
Service du Professeur Halpern

dont la très haute compétence
a été capitale dans l'étude
de ces observations.

Qu'il trouve ici l'expression
de toute ma reconnaissance
pour son important et remar-
quable travail d'histochemie
et pour la chaleur de son
accueil.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRICOUT

pour l'extrême gentillesse
avec laquelle il m'a
accueilli et a guidé mes
premiers pas dans la viro-
logie.

A MES MAÎTRES D' EXTERNAT :

Monsieur le Docteur Y. CACHIN

Chef de Service O.R.L.
de l'Institut Gustave Roussy

Monsieur le Professeur ABOLKER

Monsieur le Professeur MILLIEZ

Monsieur le Professeur SOULIÉ

Monsieur le Professeur MANDE

Monsieur le Professeur CONTE

Monsieur le Professeur LAPLANE

Monsieur le Docteur LAFITTE

A MES MAÎTRES D'INTERNAT :

Monsieur le Docteur DEMASSIEU

Monsieur le Professeur LEMAIRE

Monsieur le Professeur H. BOUR

Monsieur le Professeur C. LAROCHE

Monsieur le Professeur B. BOUCHARD

Monsieur le Professeur R. MANDE

Monsieur le Professeur S. THIEFFRY

Monsieur le Professeur R. LAPLANE

Monsieur le Professeur BRICOUT

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDÉ DANS LA RÉDACTION
DE CETTE THÈSE

Monsieur le Professeur B. DUPERRAT

Monsieur le Professeur B. HALPERN

Monsieur le Docteur NAVARRO

Monsieur le Docteur BOULESTEIX

Monsieur le Docteur FONTAINE

Que je remercie de sa sympathique collaboration et de ses conseils en anatomo-pathologie.

Monsieur le Docteur VERMENDOUZE,
d'Aurillac

La qualité et la précision des renseignements qu'il nous a confiés ont largement contribué à la constitution des dossiers.

A MES PARENTS ET GRANDS-PARENTS

A MA SOEUR

A MON ONCLE

A TOUS MES AMIS

MANIFESTATIONS CUTANÉES DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

A L'OCCASION DE DEUX CAS.

Nous avons eu l'occasion d'observer, dans le Service du Professeur LAPLANE, une forme très particulière de Mucopolysaccharidose avec manifestations cutanées chez deux jeunes enfants, frère et soeur.

Le but de notre travail est d'étudier ces manifestations qui nous semblent rares et peu connues.

Pour le faire, nous avons décidé de présenter successivement :

- Un bref rappel des principaux types biochimiques et de l'actuelle classification des mucopolysaccharidoses.

- Une revue des anomalies cutanées décrites dans ces affections.

- L'étude des manifestations cutanées de nos observations et en particulier l'étude histochimique qui a permis d'apporter confirmation du diagnostic.

- L'apport de ces techniques modernes et des cultures de fibroblastes dans la connaissance et la caractérisation des mucopolysaccharidoses en général.

PLAN DU TRAVAIL

CHAPITRE I - Introduction.

- Rappel de la biochimie et de la physiologie des Mucopolysaccharides.
- Historique des Mucopolysaccharidoses.

CHAPITRE II - Classification des divers types de Mucopolysaccharidoses.

CHAPITRE III - Revue des manifestations cutanées des Mucopolysaccharidoses dans la littérature.

CHAPITRE IV - Les observations.

CHAPITRE V - Discussion des observations :

- Place de nos observations dans le cadre des Mucopolysaccharidoses.
- Place des manifestations cutanées de nos observations dans le cadre des Mucopolysaccharidoses.
- Etude histochemique de la peau et du foie de nos enfants.
- Tentative de classification.

CHAPITRE VI - Apport des techniques modernes d'histo- chimie et de culture de fibroblastes dans la compréhension générale des Mucopolysacchari- doses.

CHAPITRE VII - Diagnostic différentiel.

CHAPITRE VIII - Conclusion.

CHAPITRE IX - Bibliographie.

Chapitre I

RAPPEL BIOCHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE HISTORIQUE

I- STRUCTURE DES MUCOPOLYSACCHARIDES.

Les mucopolysaccharides, qu'on appelle maintenant glycosamino-glycanes, sont, selon la définition de Karl MEYER : des "hétéropolysaccharides composés d'hexosamines et de sucres non azotés reliés par des ponts glucidiques, certains contenant en plus des groupes de substitution variés".

1)- En effet, tous sont des polymères dont l'unité de base est un disaccharide formé de l'union :

- d'une Nacétyl hexosamine : glucosamine ou galactosamine,
- et d'un acide uronique : glycuronique ou iduronique (à l'exception du Dermatan Sulfate qui ne contient pas d'acide uronique).

La seule molécule commune à tous les mucopolysaccharides est donc l'hexosamine.

2)- Selon la nature du groupe de substitution, on peut les classer en :

- ceux contenant un groupe carboxyl : acide hyaluronique,
- ceux contenant un groupe sulfate : Kératan sulfate,

- ceux contenant ces deux groupes à la fois (acide chondroïtine sulfate 4 et 6 - Dermatan sulfate - Héparine sulfate).

3)- Ce qui est particulièrement important, c'est le caractère acide de certains de ces mucopolysaccharides en rapport avec la présence d'un ester sulfurique, qu'il soit lié à l'hexosamine (héparan sulfate) ou au carbone 4 ou 6 de l'acide uronique (chondroïtine sulfate 4 et 6) ou encore sous forme d'ester sulfurique du galactose (Kératan sulfate).

C'est, en effet, ce groupement sulfurique qui est à l'origine de la métachromasie qu'on met en évidence par certaines méthodes histochimiques.

4)- Enfin, ces mucopolysaccharides, à l'exception de l'acide hyaluronique, ne sont pas libres mais reliés à une protéine par l'intermédiaire d'un oligosaccharide, constituant un complexe "protéoglycosaminoglycan acide".

Ce point est important dans l'étude des mucopolysaccharides : il explique que le premier temps de leur extraction soit une digestion protéolytique des tissus.

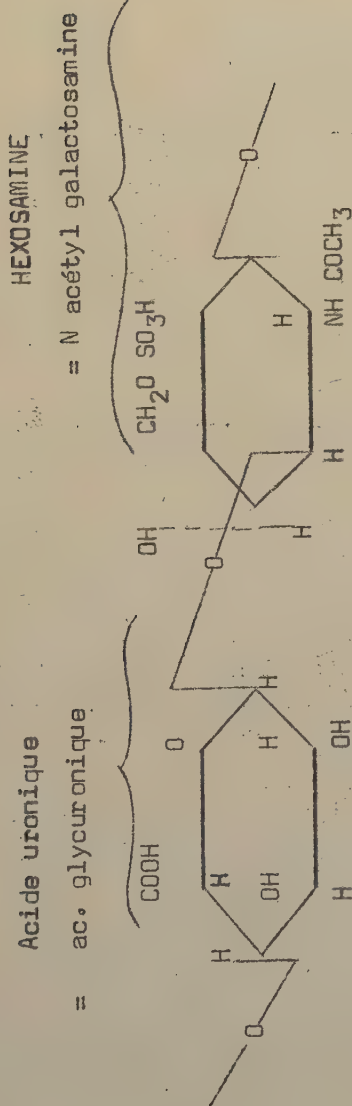
II- PHYSIOLOGIE ET BIOLOGIE.

1)- Les mucopolysaccharides ont été isolés du cartilage par KRUKENBERG, en 1884, et appelés alors "chondroïtic acid". Puis, MEYER créa le terme de mucopolysaccharides et JEANLOZ, en 1960, celui de glycosaminoglycans (61).

2)- Les mucopolysaccharides sont synthétisés par un grand nombre de cellules : toutes proviennent de cellules du mésenchyme embryonnaire, mais leur différenciation crée une certaine spécialisation.

Ainsi, les cellules synoviales sécrètent l'acide hyaluronique.

Les fibroblastes synthétisent les chondroïtines sulfates et le Kératan sulfate.



UNITÉ COMPOSANT LA CHAÎNE D'ACIDE CHONDROÏTINE SULFURIQUE A

Le mastocyte ne produit que de l'héparine et peut-être de l'héparan sulfate.

Il semble que la cellule formatrice synthétise à la fois la protéine et le mucopolysaccharide, puis élimine le complexe dans la substance fondamentale.

3)- Le catabolisme qui se fait dans cette substance fondamentale et dans diverses cellules de l'organisme comporterait :

- une hydrolyse de la chaîne polypeptidique, notamment sous l'effet de la cathepsine acide dont l'action est activée par la vitamine A. MADSEN (87) a montré qu'en culture de fibroblastes la vitamine A diminuait la synthèse et augmentait la dégradation des mucopolysaccharides (sans d'ailleurs pouvoir en tirer d'application thérapeutique dans les surcharges).

- une dépolymérisation de la chaîne polysaccharidique sous l'effet de diverses enzymes telles que la hyaluronidase.

La rapidité de ce catabolisme est très variable selon le tissu et le type de mucopolysaccharide.

Aussi les mucopolysaccharides sont-ils retrouvés en diverses proportions dans les différents tissus et leur répartition est fonction de l'âge et de l'état de maturation de ces tissus.

NOMENCLATURE DES MUCOPOLYSACCHARIDES

Ancien nom	Nouvelle terminologie
Mucopolysaccharides acides	Glycosaminoglycanes
Chondroïtine Sulfate A	Chondroïtine 4 sulfate
Chondroïtine Sulfate C	Chondroïtine 6 sulfate
Chondroïtine Sulfate B	Dermatan sulfate
Héparine sulfate	Héparan sulfate
Kérato sulfate	Kératan sulfate
Acide hyaluronique	Acide hyaluronique

HISTORIQUE DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Les désordres caractérisant actuellement le gargoylisme ont été reconnus par John THOMPSON entre 1900 et 1913.

Mais en fait, la première description est celle que fit Charles HUNTER en 1917, qui publia dans "Proceedings of the Royal Society of Medecine", en Angleterre, l'observation de deux frères de 8 et 10 ans présentant des anomalies morphologiques caractéristiques (58).

C'est deux ans plus tard, en 1917, que Gertrud HURLER (59), à MÜNICH, publie les cas de deux enfants ayant un habitus comparable, mais atteints en plus d'opacités cornéennes et d'un retard intellectuel.

Par la suite, sont décrits de multiples syndromes identiques ou voisins auxquels des critères morphologiques et cliniques feront donner les noms de :

- dysostosis Multiplex (HURLER),
- gargoylisme (ELLIS, en 1936),
- lipochondrodystrophie (WASHINGTON).

REUILLY, en 1941, et ALDER, en 1950 (1), découvrent la présence de granulations métachromatiques dans certaines cellules du sang et de la moelle de ces malades.

Mais l'approche biochimique de la maladie n'est réalisée qu'en 1952 par BRANTE (16) qui découvre une surcharge en mucopolysaccharides dans le gargoylisme : il isole du foie de deux malades une substance qu'il identifie comme étant du chondroïtine sulfate B.

En 1956, Mc KUSICK, dans "Heritable disorders of connective tissue", rassemble toutes ces données (66).

En 1957, DORFMAN et LORINCZ (41) démontrent une

excrétion urinaire anormale de mucopolysaccharides chez une fillette de 6 ans atteinte d'un syndrome de Hurler, et BROWN précise qu'il s'agit d'une élimination accrue de chondroïtine sulfate et d'héparine sulfate (17).

MEYER et ses collaborateurs confirment ces faits en 1958 (98).

Dès lors, ce dénominateur commun, qui est un trouble du métabolisme des mucopolysaccharides, va permettre de rapprocher la maladie de Morquio (dans laquelle une excrétion urinaire anormale de mucopolysaccharides est découverte en 1961 par MAROTEAUX et LAMY) et de distinguer, à côté de la maladie de Hurler et de Hunter, d'autres syndromes voisins dont l'autonomie est maintenant établie.

Des données histologiques de plus en plus précises, notamment les travaux en microscopie électronique de HERS et VAN HOFF (143, 144), et la mise en pratique des techniques d'histochimie ont permis de cerner progressivement les caractères de ces maladies de surcharge.

Enfin, le fait biochimique récent est la notion qu'un trouble enzymatique, l'absence congénitale d'une des hydrolases acides des lysosomes pourraient en être à l'origine. Ces maladies entreraient ainsi dans le cadre de ce que HERS, en 1965, a appelé les maladies lysosomiales congénitales.

C h a p i t r e I I

CLASSIFICATION DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Ces affections ont toutes en commun une accumulation anormale au niveau de certains organes de mucopolysaccharides de divers types et dont l'excrétion urinaire est, en outre, le plus souvent augmentée ou qualitativement modifiée.

De multiples classifications en ont été rapportées.

Actuellement, sur des bases cliniques, radiologiques, génétiques et biochimiques, on a l'habitude de distinguer six variantes de mucopolysaccharidoses couramment désignées type I à VI :

Type I ou syndrome de Hurler

Type II ou syndrome de Hunter

Type III ou maladie de San Filippo

Type IV ou maladie de Morquio

Type V ou syndrome de Scheis

Type VI ou syndrome de Maroteaux-Lamy.

De plus, nous verrons que, depuis quelques années, on décrit de plus en plus de "formes atypiques" entrant difficilement dans ce cadre précis.

I- TYPE I ou SYNDROME DE HURLER (59).

1)- Clinique.

Cette affection existe toujours dès la naissance, mais passe le plus souvent inaperçue pendant les premiers mois et ne devient cliniquement évidente que vers la seconde année de la vie.

* Le tableau est alors dominé par la classique dysmorphie crânio-faciale (à l'origine du nom de Gargoylisme). Les traits du visage sont lourds, grossiers. Le nez est ensellé avec larges narines et jetage muco-purulent.

Les lèvres sont grosses, les oreilles épaisses et mal ourlées. La langue est volumineuse et les dents sont dystrophiques. Il existe un hypertélorisme et d'épais sourcils. Le crâne est scaphocéphale avec cheveux hirsutes.

* Mais cela s'intègre dans une importante dysmorphie globale.

Le cou est court. Il existe une cyphose dorsale basse ou lombaire. Les membres sont trapus avec des extrémités massives et souvent des déformations à type de coxa valga, de genu valgum ou varum. Plus caractéristiques sont les limitations articulaires : diminution de l'abduction des épaules et des hanches, ainsi que de l'extension des coudes, des genoux et des hanches. La déformation en griffe des doigts de la main est habituelle.

L'abdomen est protubérant avec hépato-splénomégalie et parfois des hernies inguinales.

Un hirsutisme plus ou moins généralisé peut se traduire par une sorte de lanugo recouvrant toute la surface corporelle.

Il n'est pas rare d'entendre un souffle cardiaque systolique ou diastolique. Beaucoup moins fréquents sont la cardiomégalie et les signes de sur-

charge droite ou gauche.

Parfois, une opacité cornéenne est visible, donnant un aspect blanc laiteux, de verre dépoli, à la cornée. L'examen à la lampe à fente montre les nombreuses petites taches jaunes grisâtres dispersées sur toute la cornée, mais plus denses dans la région centrale.

Rarement sont associés d'autres signes oculaires : glaucome, mégalo-cornée, colobome de l'iris, dégénérescence pigmentaire chorio-rétinienne.

L'examen audiométrique, s'il est possible, ou l'étude des potentiels évoqués permettent assez souvent de révéler une surdité de type mixte.

Le développement staturo-pondéral est d'abord normal, voire excessif, mais progressivement un retard apparaît et s'aggrave.

Le développement psychomoteur, lui aussi, paraît évoluer normalement au cours de la première année, puis il s'arrête et une véritable dégradation mentale se constitue. En fait, les troubles revêtent une précocité et une intensité très variables.

Classiquement, l'évolution se faisait rapidement vers la mort avant 10 ans par défaillance cardiaque ou infections pulmonaires, mais il semble qu'on observe de plus en plus de formes prolongées.

2)- Les manifestations radiologiques.

Elles apparaissent progressivement et leur importance est fonction de l'âge.

D'une façon générale, existe une ostéoporose d'intensité variable avec aspect feuilleté des compactes.

L'âge osseux est normal ou très légèrement en retard.

Le crâne est volumineux avec fermeture prématurée de la suture sagittale responsable de la scapho-céphalie. La voûte crânienne est épaissie et d'aspect très dense. La selle turcique est habituellement profonde avec un récessus antérieur plus ou moins marqué : c'est la classique selle en oméga ou en soulier.

Il n'est pas rare de trouver une disjonction des sutures en rapport avec une hydrocéphalie qui peut se confirmer à l'encéphalographie gazeuse, précisant la dilatation ventriculaire et l'atrophie corticale.

Au niveau du rachis, le signe dominant est l'hypoplasie d'un ou de plusieurs corps vertébraux : habituellement, douzième vertèbre dorsale, première ou deuxième lombaire. Il y a un déficit de développement de la partie antéro-supérieure du corps vertébral qui prend un aspect en marteau ou en éperon avec souvent subluxation postérieure bien visible sur le profil.

Les côtes sont élargies en palettes ou en rames.

Il existe inconstamment des malformations du bassin avec rétrécissement de la portion sus-cotyloïdienne de l'aile iliaque et ouverture très marquée des toits des cotyles vers le dehors.

Une coxa valga bilatérale est, par contre, quasi constante.

Au niveau des membres, les modifications les plus fréquentes intéressent les mains : les os du carpe sont hypoplasiques et irréguliers, les métacarpiens en forme de pain de sucre, les phalanges courtes et souflées, d'aspect plus ou moins trapézoïdal.

L'atteinte des os longs prédomine aux membres supérieurs, avec élargissement des diaphyses, altération des métaphyses distales et hypoplasie des épiphyses.

3)- Etude hématologique.

Dans le sang, on peut constater des lymphocytes vacuolés dont les vacuoles, groupées à un pôle de la cellule, apparaissent centrées par un point sombre au May-Grunwald-Giemsa : c'est la classique et caractéristique cellule de Gasser.

L'anomalie de Alder est plus inconstante et moins spécifique : il s'agit de granulations azurophiles volumineuses qu'on peut trouver dans toutes les cellules de la lignée leucocytaire.

Quant au médullogramme, il révèle assez constamment la présence de cellules plasmocytaires dont le cytoplasme contient de nombreuses vacuoles centrées par un point sombre ou un bâtonnet : c'est la cellule de Buhot.

De même, fréquemment, on y voit de grosses cellules réticulaires contenant de nombreuses granulations fortement basophiles non métachromatiques : c'est la cellule de Grasser type II.

4)- Etude biochimique.

Il existe une anomalie de l'excrétion urinaire des mucopolysaccharides, tant quantitative avec des taux variables pouvant atteindre dix fois la normale, que qualitative : franche élévation du Dermatan et de l'Héparan Sulfate, avec diminution relative des chondroïtines sulfate 4 et 6.

5)- Etude génétique.

La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif. On connaît l'existence de sujets hétérozygotes. La maladie peut atteindre plusieurs enfants des deux sexes dans une même fratrie, les parents étant consanguins.

II- TYPE II ou MALADIE DE HUNTER.

Cette forme, décrite en premier par HUNTER, est proche de la précédente, mais, semble-t-il, moins fréquente (58).

1)- Clinique.

Le tableau clinique est voisin du type I, mais certains symptômes sont plus discrets ou absents. Ainsi, la cornée est toujours claire, la cyphose lombaire est rare et la détérioration mentale plus progressive.

L'allure évolutive de la maladie est plus lente. La surdité serait plus habituelle.

2)- Signes radiologiques.

On retrouve, là aussi, les mêmes altérations squelettiques, mais plus discrètes.

Les vertèbres ont seulement un aspect un peu biconvexe avec parfois ébauche d'éperon antérieur au niveau des deux premières lombaires.

La déformation en pain de sucre des métacarpiens est très modérée.

3)- Le tableau hématologique
et les anomalies d'excrétion urinaire des mucopolysaccharides sont tout à fait identiques.

4)- La grosse différence est d'ordre génétique.

Il s'agit là d'une affection se transmettant selon un mode récessif lié au sexe et touchant exclusivement les garçons, les femmes étant hétérozygotes et conductrices de la tare.

On conçoit que ce critère familial, génétique est fondamental, parfois pour différencier les deux

syndromes de Hurler et Hunter.

III- TYPE III ou MALADIE DE SAN FILIPPO.

Cette forme, aussi fréquente que les deux premières, avait été décrite en 1961 par MEYER et HOFFMAN, mais fut individualisée en 1963 par SAN FILIPPO, et ses caractères furent précisés en 1964 par LAMY et MAROTEAUX, qui lui donnèrent le nom d'oligophrénie polydystrophique (92).

1)- Le tableau clinique.

Il est dominé, ici, en effet, par les troubles du développement psychomoteur : celui-ci paraît d'abord normal, mais plus ou moins rapidement s'installe la dégradation mentale qui, souvent, amène à découvrir l'affection.

La dysmorphie faciale évoque un gargoylisme, mais est toujours beaucoup plus discrète.

De même, le développement staturo-pondéral est longtemps normal et la cyphose dorsale absente ou légère.

Les limitations articulaires manquent le plus souvent.

Il n'y a pas d'opacités cornéennes, mais l'hépatomégalie et la surdité sont fréquentes.

L'évolution est cependant sévère, la mort survenant le plus souvent avant la puberté.

2)- Radiologiquement :

Les altérations osseuses sont assez proches de celles du type II.

3)- Les signes hématologiques
sont, là encore, les mêmes.

4)- C'est sur le plan biologique que la maladie s'individualise.

L'excrétion urinaire d'acide uronique y est très élevée et l'élimination d'héparan sulfate très accrue par rapport à celle des chondroïtines sulfate 4 et 6 et surtout du Dermatan sulfate.

5)- Génétique.

La transmission se fait sur le mode autosomique récessif.

IV- TYPE IV ou SYNDROME DE MORQUIO.

Cette maladie, décrite par OSLER dès 1897, fut bien individualisée par MORQUIO et BRAILSFORD en 1929 et l'anomalie d'excrétion urinaire des mucopolysaccharides y fut mise en évidence en 1961 par LAMY et MAROTEAUX (93).

1)- Cliniquement :

Ici, ce sont les troubles morphologiques qui dominent.

Au cours de la deuxième année, le plus souvent la maladie est décelée du fait de la déformation thoracique et des troubles de la marche secondaires au genu valgum. Le retard statural n'est alors que modéré, mais très rapidement il va se préciser et la croissance s'arrêtera précocement : la taille moyenne, chez l'adulte, est de l'ordre de 1 mètre.

La dysmorphie est grossière : le crâne est de volume normal, mais frappent la protrusion du massif facial inférieur et les anomalies de la calcification et de l'émail des dents qui apparaissent grisâtres et ponctuées.

Le cou est d'une extrême brièveté, donnant l'impression que la tête est posée sur les épaules.

Le tronc est déformé par une grosse saillie antérieure du sternum et souvent une cyphose dorso-lombaire.

Les membres sont courts avec presque constamment un genu valgum très accentué, des pieds plats et une déviation cubitale de la main. L'hyperlaxité ligamentaire des poignets et des doigts contraste avec les limitations des articulations proximales (surtout la hanche).

Mais les autres signes de surcharge sont modérés :

L'hépatomégalie est rare.

Il existe presque toujours de fines opacités cornéennes.

L'hypoacousie est fréquente.

Enfin, fait capital, le développement psychomoteur est en règle normal.

2)- Radiologiquement :

Les anomalies sont aussi manifestes que pouvait le laisser prévoir le tableau dysmorphique.

Elles prédominent au niveau du rachis :

- Platispondylie généralisée ou aspect biconvexe des corps vertébraux avec languette médiane antérieure.

- Hypoplasie antérieure de la douzième dorsale ou de la première ou deuxième lombaire avec luxation postérieure.

- Hypoplasie de l'apophyse odontoïde de l'axis (visible sur les tomographies de la base du crâne), avec hypertrophie du corps de l'axis et déformation des condyles occipitaux.

Elles sont aussi très marquées sur la cage tho-

racique : côtes en palette et saillie antérieure du sternum.

Elles intéressent également les membres :

. La diaphyse des os longs est courte et grêle ; les métaphyses sont irrégulières et les épiphyses hypoplasiques sont déformées.

. Aux membres supérieurs, le raccourcissement porte surtout sur les avant-bras, mais les métacarpiens sont sensiblement normaux.

. Aux membres inférieurs, on trouve de très importantes altérations du bassin rappelant celles observées dans le type I.

3)- Les signes hématologiques

sont inconstants et on n'a jamais signalé de cellules de Gasser ou de Buhot dans la moelle.

4)- Les anomalies de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides.

Elles sont ici très particulières : il s'agit essentiellement d'une excrétion de Kératan sulfate et, en plus faible proportion, des autres constituants (mais le taux d'acide uronique est normal).

5)- La transmission se fait sur le mode autosomique récessif.

6)- Il faut signaler que nombre de discussions nosologiques ont eu lieu concernant ce type IV : certains veulent distinguer, à côté de la forme décrite par MORQUIO et BRAILSFORD, à localisation exclusivement squelettique, une forme dite de Morquio et Ulrich, qui comporterait en outre une surcharge viscérale et, en particulier, une atteinte cornéenne.

En fait, cette distinction n'est plus retenue : les localisations extra-squelettiques peuvent paraître longtemps absentes, car elles sont tardives et d'apparition progressive.

V- TYPE V ou SYNDROME DE SCHEIE.

Il sort un peu du cadre de cette étude, puisqu'il ne concerne que des adultes : on l'appelle aussi Spat Hurler ou Maladie de Hurler tardive.

Il est caractérisé par des anomalies morphologiques et squelettiques discrètes, avec une intégrité psychique longtemps conservée.

On y constate de grosses opacités cornéennes et des mains en griffe.

L'excrétion urinaire des mucopolysaccharides est, pour MARTEAUX, tout à fait identique à ce qu'on observe dans le Hurler, mais Mc KUSICK n'y signale qu'une élimination de Dermatan Sulfate.

VI- TYPE II ou SYNDROME DE MARTEAUX-LAMY.

Cette nouvelle forme a été décrite en 1963 et nommée nanisme polydystrophique en raison de la prédominance des troubles morphologiques.

1)- Cliniquement :

Le retard statural n'apparaît toujours que vers 2 ou 3 ans, touchant le tronc et les membres.

On retrouve une discrète saillie sternale antérieure, une cyphose lombaire, un genu valgum.

Les limitations articulaires sont le plus souvent modérées.

Le faciès rappelle celui de la maladie de Hurler, mais les traits sont moins grossiers.

Une hépato-splénomégalie, des opacités cornéennes et une surdité sont habituelles.

Le développement psychomoteur paraît peu touché.

2)- Radiologiquement :

Les altérations squelettiques sont importantes et rappellent celles de la maladie de Morquio : elles touchent les métaphyses des os longs, leur donnant un aspect irrégulier, ainsi que les épiphyses qu'elles déforment (en particulier l'extrémité supérieure de l'humérus en "hachette"). Le carpe et le tarse sont normaux.

Les anomalies vertébro-costales sont sévères et la selle turcique déformée en oméga.

3)- Des anomalies hématologiques

sont très inconstamment observées.

4)- Dans les urines, enfin,

seule la fraction Dermatan Sulfate est retrouvée, ce qui en fait une entité différente du Morquio et du Hurler.

5)- Enfin, rappelons que la transmission obéit au mode autosomique récessif.

VII- ASPECTS ATYPIQUES.

1)- Formes difficiles à classer.

Nous venons de voir les six types habituellement décrits de mucopolysaccharidoses avec leurs caractéristiques bien définies.

Mais il faut bien reconnaître que les frontières ne sont pas toujours aussi franches et que le diagnostic précis entre ces diverses formes peut être malaisé : pour chacune d'entre elles, l'intensité des manifestations cliniques est variable et, de l'une à l'autre, certaines lésions, comme les anomalies osseuses, varient plus par leur degré que par leur nature.

Enfin, l'interprétation des troubles de l'excrétion urinaire des mucopolysaccharides peut être difficile.

2)- Formes atypiques.

On décrit actuellement de plus en plus des formes dites atypiques, en ce sens que l'ensemble des données cliniques, radiologiques, biologiques, histologiques, voire ultrastructurelles ou enzymologiques est incomplet ou discordant.

Le rapport du 22ème Congrès des Pédiatres de Langue française(85) insiste particulièrement sur ce point et toute une partie est consacrée à ces formes mal classées.

On peut en rapprocher un certain nombre d'observations que l'existence d'une surcharge lipidique associée fait entrer dans le cadre encore très imprécis des mucolipidoses (95, 96, 125).

3)- Formes sans mucopolysaccharidurie pathologique.

Ce sont des formes comportant tout un ensemble symptomatique plus ou moins caractéristique d'une mucopolysaccharidose, mais dans lesquelles on ne retrouve pas d'anomalies de l'excrétion urinaire des mucopolysaccharides.

Ainsi, NEIMAN et PIERSON ont rapporté l'observation d'une fillette qui, à un an, présentait une importante hypotrophie staturo-pondérale, une dysmorphie faciale évidente, une cyphose dorso-lombaire avec de grosses anomalies squelettiques.

Il n'y avait ni exagération du taux, ni anomalie de la nature des mucopolysaccharides urinaires.

Pourtant, l'étude de la biopsie hépatique révélait l'existence de vacuoles remplies d'inclusions métachromatiques de mucopolysaccharides.

Mc KUSICK (66, 67, 68) a observé sept malades ayant une symptomatologie hurlérienne franche, sans excrétion urinaire anormale de mucopolysaccharides.

Mais, chez tous, il a retrouvé des granulations métachromatiques dans les fibroblastes cutanés ; dans six cas, d'ailleurs, il en existait également dans la peau des parents.

MARTEAUX, en 1965 (94), a rapporté un cas voisin sous le nom de pseudo-polydystrophie de Hurler.

LEROY, en 1969 (76), a publié l'observation d'un enfant nain, au faciès gargoylien, avec hypertrophie des gencives et chute des dents ; il n'y avait pas de mucopolysaccharidurie pathologique, mais de nombreuses inclusions métachromatiques dans les cultures de fibroblastes.

Chapitre III

REVUE DES MANIFESTATIONS CUTANÉES DECRISES AU COURS DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

L'existence de manifestations cutanées au cours des mucopolysaccharidoses est connue depuis longtemps, mais très rarement signalée.

Les observations, essentiellement dues aux auteurs anglo-saxons, sont en effet peu fréquentes puisque, en 1962, dans une revue de la littérature, HAMBRICK et SCHEIE (52) n'en retrouvaient que huit cas et que seulement six depuis ont été rapportés.

Enfin, ce n'est que récemment que l'histologie et surtout les techniques histochimiques ont permis de préciser la surcharge en mucopolysaccharides dans la peau, au même titre que dans le foie et dans divers autres organes.

I- LA PREMIERE DESCRIPTION A ETE FAITE PAR HUNTER
LUI-MEME CHEZ L'UN DE SES DEUX MALADES AGE DE
8 ANS (58).

Observation N° 1 :

"Sur des zones cutanées en bande, d'une largeur d'un pouce et demi, s'étendant des omoplates à la ligne axillaire moyenne, selon une direction parallèle aux côtes, se trouvaient des bosselures en tête d'épingle, étroitement et régulièrement grou-

pées, de surface lisse, de coloration normale, peu différentes mais plus superficielles que des "cheiro-pompholix".

HUNTER signalait encore des épaissements cutanés "de la taille d'une pièce de cinquante centimes" au niveau du bras droit, et il notait que, sur le dos des mains et des doigts, la peau apparaissait épaissie, rugueuse, plus pigmentée.

II- EN 1948, REILLY et LINDSAY (80), DANS UNE SERIE DE 18 CAS DE MUCOPOLYSACCHARIDOSES, SIGNALENT UNE ATTEINTE CUTANEE CHEZ DEUX MALADES.

Observation N° 2 : Enfant de 18 mois.

Les lésions ont débuté 6 mois auparavant ; il s'agit de petites papules blanchâtres siégeant à la face postérieure du bras gauche.

Une biopsie est faite et montre un épaissement du derme avec d'abondantes fibres collagènes en faisceaux très espacés et d'aspect fragmenté dans les couches profondes de la peau.

Observation N° 3 :

Chez un autre enfant, il s'agit de nombreux petits nodules groupés au niveau des aisselles.

III- EN 1952, COLE PUBLIE DEUX OBSERVATIONS DE GARGOYLISME AVEC MANIFESTATIONS CUTANÉES (28).

Observation N° 4 : Enfant de 6 ans.

Dès l'âge d'un an, on a constaté au niveau du thorax et des bras un aspect "bosselé" de la peau.

Examiné à 6 ans par COLE, celui-ci note la persistance de lésions cutanées au niveau des épaules, de la ligne axillaire postérieure et des faces

latérales du thorax. Ce sont des ridules cutanées avec des crêtes de 0,5 à 0,75 cm de hauteur, lisses, de consistance ferme, régulièrement espacées, d'aspect vieil ivoire.

Il s'y associe un ensemble dysmorphique et un tableau clinique tout à fait typique d'un syndrome hurlérien, mais sans opacités cornéennes ni anomalies radiologiques franches du squelette.

L'étude histologique de la peau conclut que l'épiderme est normal, mais que le derme est augmenté d'épaisseur avec des fibres collagènes groupées en faisceaux ou irrégulièrement rangées et disjointes par une substance d'allure lipidique, mais ne prenant pas les colorations habituelles des lipides tissulaires.

Observation N° 5 :

Malade de 23 ans, oncle du précédent. Il a présenté des manifestations cutanées tout à fait identiques depuis l'âge de 1 ou 2 ans, mais tout à disparu à 13 ans.

IV- EN 1952 EGALEMENT, ANDERSON et FAUBERG RAPPORTENT (3) :

Observation N° 6 (Enfant de 6 ans et demi) :

Il présente des petits éléments nodulaires symétriquement distribués dans une aire dorsale, exactement de 6 cm sur 10 cm, s'étendant de l'angle de l'omoplate à la ligne axillaire.

Au niveau des nodules, la peau apparaît plus pâle, dépigmentée, et ANDERSON compare cet aspect à celui produit par la pression d'un vêtement rugueux.

V- ENCORE EN 1952, BATMATTER (6) SIGNALE :

Observation N° 7 :

Dans la région dorsale d'un sujet hurlérien, existent des taches cutanées céruléennes comparables à celles observées chez les Mongoliens.

VI- EN 1959, CHAMBAULT, DANS SA THESE (23), RAPPORTE :

Observation N° 8 :

Il s'agit d'un gargoylisme chez un adulte comportant des manifestations cutanées tout à fait particulières : vastes îlots rougeâtres, de la largeur d'une main, siège d'une desquamation. Ils apparaissent dans le dos, plus précisément dans la région interscapulaire, et ceci seulement de façon intermittente, à certaines périodes.

Dans l'intervalle de celles-ci, l'aspect est normal et seule persiste une fine desquamation de type psoriasique.

A cela s'ajoute une pigmentation plus marquée des régions normalement découvertes, notamment du visage.

VII- LERWIN, EN 1960, A LA REVUE DES CAS PRECEDENTS, AJOUTE DEUX CAS PERSONNELS (79) :

Observation N° 9 : Enfant de 5 ans.

Il frappait, depuis sa naissance, par un habitus caractéristique de gargoylisme.

La notion de maladie familiale était connue : plusieurs enfants du côté de la mère étaient décédés jeunes et, semble-t-il, du fait d'un syndrome hurlérien.

A l'âge de 4 ans, on remarque quelques éléments blanchâtres, indurés, au niveau de l'épaule gauche. Les mois suivants, ceux-ci se sont étendus au bras

gauche, puis à la région dorsale, au bras droit, et enfin à la face externe des cuisses.

Lors de son hospitalisation, à 5 ans, on observe des zones infiltrées "en peau d'orange" d'aspect blanc, non inflammatoires, fermes, mais non tendues. Elles sont de taille variable, de quelques millimètres à un centimètre ou plus, lorsque les éléments convergent. Elles sont symétriquement disposées au niveau des régions scapulaires et deltoïdiennes.

Deux biopsies cutanées sont pratiquées et leurs résultats concordent avec ceux de COLE, montrant :

- un épiderme normal,

- un épaissement du chorion dermique par une substance "mucine like" localisée surtout dans la partie profonde du derme où elle distend les fibres collagènes,

- tandis que les fibroblastes eux-mêmes sont hypertrophiés avec un cytoplasme déchiqueté.

Observation N° 10 : Enfant de 10 ans.

Il est également atteint d'un syndrome de Hurler assez typique.

Des lésions cutanées sont constatées au niveau des bras à l'âge de 3 ans. Elles s'étendent lentement et symétriquement à partir des régions deltoïdiennes vers la face externe des bras, les régions scapulaires et pectorales.

Elles intéressent aussi la face externe des cuisses et, d'ailleurs, LERWIN est frappé par le fait qu'elles siègent toujours sur la face externe des membres, sans atteindre la face interne.

Elles débutent sous la forme de petits points blancs qui se surélèvent lentement, augmentent de volume et se développent en placards qui prennent l'aspect de peau d'orange.

A 10 ans, ces lésions persistent dans les mêmes territoires sous forme de papules arrondies irrégulières, dures, blanchâtres, de la taille de quelques millimètres à celle d'un petit pois. Elles se réunissent parfois en reliefs allongés en baguettes.

Par ailleurs, la totalité de la peau est dure, manque d'élasticité et est couverte d'un fin lanugo.

VIII- EN 1962, HAMBRICK RAPPORTE QUATRE NOUVELLES OBSERVATIONS (52).

Observation N° 11 : Sujet de 27 ans.

Il a un faciès hurlérien et une importante baisse de l'acuité visuelle qui a été le symptôme révélateur.

Les anomalies cutanées prédominent au niveau des doigts où la peau apparaît tendue, adhérente aux plans sous-jacents avec épaissement dans les zones interphalangiennes. Mais elle n'est pas atrophique, pas inflammatoire, de couleur et de coloration normales.

Au niveau du visage, du thorax et des avant-bras, on constate en outre quelques télangiectasies isolées "en araignée".

Observation N° 12 : Fille de 25 ans, soeur du précédent.

Elle avait présenté, dès l'âge de 5 ans, des petites papules pigmentées qui disparaissaient en laissant une dépigmentation locale.

A 25 ans, l'aspect de la peau des doigts est le même que chez le frère, mais de plus persistent de nombreuses papules pigmentées, certaines entourées d'une zone de dépigmentation.

Chez elle aussi, on constate quelques télan-

giectasies.

Observation N° 13 : Celle d'une fillette de 6 ans.

Elle présente une forme sévère de muco-poly-saccharidose avec détérioration mentale.

Sa peau est sèche, écailleuse et fait penser à une ichtyose. De plus, le revêtement cutané des mains a un aspect jaunâtre.

Il s'y associe des troubles des phanères : hirsutisme et décoloration partielle des cheveux.

Observation N° 14 : Enfant de 4 ans.

Elle n'a pas d'anomalies cutanées macroscopiques, mais l'étude histologique de sa peau révèle une surcharge en mucopolysaccharides.

IX- EN 1964, CHRISTIAENS et WALBAUM (25) PUBLIENT :

Observation N° 15 :

Syndrome hurlérien typique avec dysmorphie caractéristique, limitations articulaires, surcharge viscérale et retard psychomoteur.

Mais ils constatent, en outre, que la peau de ce nourrisson de 5 mois et demi est parsemée de petites formations blanchâtres, nacrées, saillantes et dures. Elles sont de la taille d'une tête d'épingle et ressemblent parfois à des kystes épidermoïdes.

Elles sont disséminées partout, mais prédominent au niveau des genoux et du tronc.

Histologiquement, les auteurs sont frappés par une dilatation kystique de plusieurs ostia folliculaires remplis de bouchons kératosiques enfoncés en clous et surtout par la présence dans le corps muqueux

de petites vacuoles intracytoplasmiques bien arrondies, bien limitées, juxta-nucléaires, repoussant parfois le noyau.

X- EN 1967, THIEFFRY et LYON PUBLIENT (138) :

Observation N° 16 :

Un enfant de trois ans et demi présentant l'association d'une mucopolysaccharidose de type I et d'une sulfatidose.

En effet, cliniquement, existe une dysmorphie de type hurlérien associée à de graves troubles moteurs avec secousses cloniques et à une dégradation mentale.

D'ailleurs, l'étude des excréctions urinaires met en évidence une grande quantité de Dermatan et d'Héparan sulfate, mais aussi de sulfatides.

Or, les auteurs signalent, chez cet enfant, l'existence d'une ichtyose généralisée : il ne semble pas y avoir eu d'étude histologique de la peau.

XI- DANS UN CAS PUBLIE EN 1969 PAR RONALD, de Chicago, il est question seulement d'un aspect grossier ("coarse") de la peau (116).

XII- ENFIN, ON A QUELQUEFOIS SIGNALÉ LA PRESENCE DE VITILIGO.

Déjà, HURLER lui-même avait constaté une plaque de vitiligo étendue au niveau du front et du cuir chevelu d'un nourrisson de 4 mois et demi.

LAMY, en 1949, chez un enfant de 15 mois, d'aspect hurlérien, a décrit une petite zone dépigmentée de 1 cm de diamètre sur la face antérieure du thorax (71).

Chapitre IV

LES OBSERVATIONS

I- OBSERVATION de Daniel H....

Il s'agit d'un enfant né à Aurillac le 2 Juin 1965, au terme d'une grossesse normale, d'une mère de 26 ans première pare et d'un père de 31 ans.

Le poids de naissance était de 3,300 kg et aucun incident n'est signalé lors de l'accouchement.

1/- CET ENFANT EST HOSPITALISÉ UNE PREMIERE FOIS A L'AGE DE 5 MOIS (Hôpital Bicêtre : Service du Professeur BACH), pour une éruption généralisée.

Celle-ci a débuté à l'âge de 15 jours sous forme d'un élément papulo-nodulaire apparu au niveau de la plante du pied droit, d'aspect inflammatoire, qui s'est surélevé et étendu en surface, puis a pris une teinte violacée avant de disparaître en laissant une tache brunâtre, le tout évoluant en un mois environ. Rapidement, d'autres éléments sont apparus, se répartissant sur tout le corps et présentant la même évolution. Puis l'éruption a persisté avec alternance de poussées et de rémissions toujours incomplètes, non influencée par les diverses tentatives thérapeutiques (en particulier antibiotiques et corticoïdes). Cependant, l'état général restait bien conservé en dépit de nombreuses poussées fébriles, souvent inexplicables, mais qui ne semblent pas avoir de relation

avec les poussées de l'éruption.

Lorsque l'enfant est hospitalisé à 5 mois (Octobre 1965), l'éruption cutanée persiste avec des éléments très nombreux et à des stades différents : ils sont papulo-nodulaires, d'abord rouges, puis rouge-violacé, et deviennent brunâtres les jours suivants. Leurs dimensions sont variables : de 5 mm à 1 ou 2 cm de diamètre. Ils siègent sur la face et particulièrement au niveau des paupières, mais en respectant le cuir chevelu, sur le tronc essentiellement à la partie supérieure du thorax, sur les membres enfin. Ils intéressent les extrémités, touchant surtout les faces palmo-plantaires, boursoufflant la pulpe digitale qui prend même, au niveau du pouce droit, un caractère pseudo-inflammatoire. De même, on constate, au niveau de l'éminence thénar droite, une lésion d'aspect phlycténulaire, sensiblement arrondie, rouge violacée.

Ces éléments, répartis sur tout le corps, laissent entre eux des intervalles de peau saine, réalisant un aspect grossièrement tigré.

Ils ne sont ni douloureux, ni prurigineux.

L'examen viscéral est normal en dehors d'une polymicro-adénopathie sans hépato-splénomégalie, et les données biologiques n'apportent rien de spécial.

Devant les caractères très particuliers de cette éruption, on pense au diagnostic de mastocytose cutanée.

Le test de l'administration de bananes (riches en sérotonine) à jeun, pratiqué à trois reprises, semble déclencher une éruption d'éléments cutanés et une poussée fébrile.

Surtout, une biopsie cutanée faite dans le Service du Professeur DUPERRAT conclut :

"Le bleu de Unna montre un certain nombre de mastocytes dans l'infiltrat, compatible avec le diag-



Daniel H

nostic de mastocytose".

D'ailleurs, une première biopsie avait été faite à l'âge de 2 mois, à la demande du médecin traitant. Elle intéressait un des éléments cutanés et avait déjà montré un infiltrat bigarré contenant de nombreux mastocytes.

2/- C'EST A L'AGE DE 4 ANS QUE L'ENFANT EST REHOSPITALISE A TROUSSEAU, dans le Service du Professeur LAPLANE.

= Depuis la première hospitalisation, de nouvelles poussées sont survenues irrégulièrement, correspondant parfois avec des accès fébriles, semblant résister à toute antibiothérapie et céder spontanément. D'autre part, on a vu se préciser un retard psychomoteur, puisque cet enfant, qui avait souri à 3 mois, s'était tenu assis à 6 mois et demi, n'a commencé à marcher qu'à 2 ans et demi, et surtout n'a parlé que très tard ; à 4 ans, son vocabulaire est très pauvre et il ne fait pas de phrases.

= A l'examen, c'est un enfant hypotrophique et maigre : taille de 95 cm (soit moins deux déviations standards), poids de 13,200 kg (soit également - 2 déviations), chez lequel on peut constater :

1- Une éruption cutanée généralisée,

faite d'éléments assez polymorphes dont certains semblent récents : macules de 1 à 3 cm de diamètre, érythémateuses, entourées d'un liseré ocre, ou papules légèrement indurées ne présentant aucun signe de vésiculation.

Parfois, ils prennent l'aspect de reliefs allongés linéaires (région deltoïdienne) ou arciformes (front), ou se disposant en traînées dessinant des images variées de cocardes (cuisses), de rosettes (flanc gauche), d'étoiles (épaule droite).

Tous apparaissent érythémateux, légèrement congestifs, mais n'augmentent pas de taille à la friction qui n'en fait pas non plus apparaître de nouveaux.

D'autres éléments plus anciens se présentent sous forme de petites plaques polycycliques de couleur brun clair avec contours estompés, plus ou moins confluentes, siégeant sur tout le corps.

Enfin, on note une fine desquamation en plages circulaires au niveau des membres supérieurs, surtout dans leur partie proximale.

2- Une dysmorphie faciale,

où domine le caractère grossier des traits du visage avec impression d'infiltration cutanée et sous-cutanée, surtout du pourtour des yeux.

Le nez est gros, épaté, à larges narines ; les oreilles sont épaisses, mal ourlées, décollées. Il existe un micrognathisme léger et la fontanelle antérieure n'est pas complètement fermée. Les cheveux s'implantent bas.

3- Des anomalies buccales :

Les gencives sont épaisses et tuméfiées et les dents pour la plupart sectionnées à la base des gencives ayant l'aspect de chicots. Toutes les dents se seraient cassées ou déchaussées quelques mois après leur apparition et seules persistent les incisives inférieures et quelques molaires.

4- Des malformations des extrémités :

Les mains sont un peu massives avec des doigts longs et épaissis au niveau des phalanges distales, la dernière ayant un aspect en battoir.

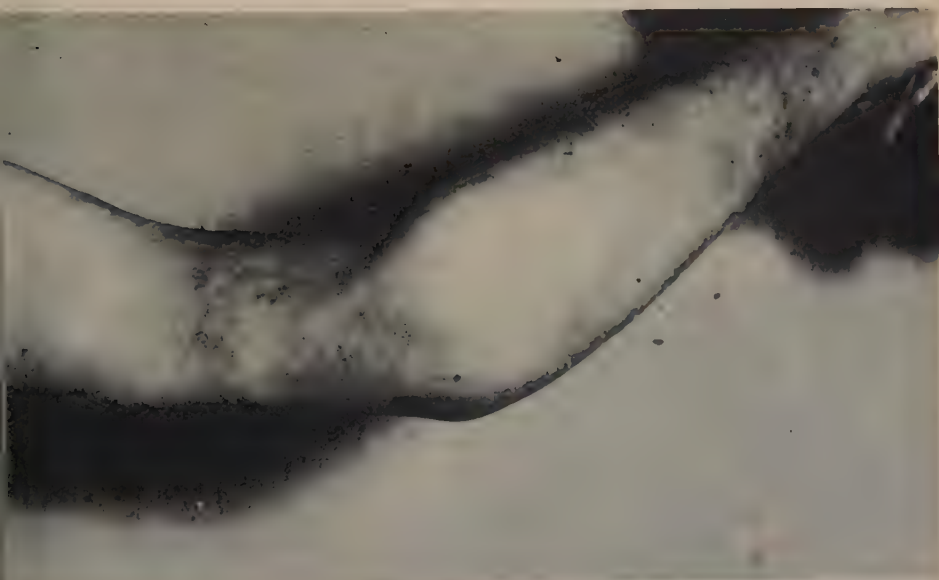
Les orteils sont gros, longs, et se chevauchent.

5- Un syndrome articulaire,

fait d'une limitation du jeu des grosses articu-



Lésions Cutanées



Limitation Articulaire du coude

Daniel H.....

lations avec rétractions tendineuses. Spontanément, les membres supérieurs sont en demi-flexion permanente et l'extension passive des coudes est limitée à 140°.

Les avant-bras sont en pronation permanente, mais il n'y a pas de griffe de la main.

De même, les genoux sont demi-fléchis avec une extension limitée à 160° et un genu valgum bilatéral.

Enfin, il y a une rétraction du tendon d'Achille avec diminution de mobilité de la tibio-tarsienne.

6- Sur le plan neurologique :

On constate une hypertonie généralisée prédominant aux membres supérieurs avec hyperréflexivité ostéo-tendineuse bilatérale : les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, diffusés avec extension de la zone réflexogène, mais il n'y a ni clonus ni signe de Babinski.

Il existe une amyotrophie surtout visible au niveau des avant-bras et elle s'accompagne de modifications de la peau qui apparaît succulente et indurée.

Il n'y a ni troubles de la sensibilité ou de la coordination, ni anomalies des paires crâniennes.

7- L'examen retrouve encore une adénospléno-hépatomégalie.

Le foie mesure 8 cm sur la ligne mamelonnaire et il est de consistance assez ferme.

La rate, débordant de deux travers de doigt, est percutable sur la surface d'une paume de main et elle aussi de consistance ferme.

Enfin existent de multiples petits ganglions de la taille d'un petit pois ou un peu plus gros, disséminés dans toutes les aires ganglionnaires, notamment jugulo-carotidiennes, cervicales posté-

rieures et sus-claviculaires.

8- De plus, il est constaté un petit souffle systolique cardiaque, d'apparence anorganique, un varicocèle droit avec des organes génitaux externes normaux par ailleurs.

L'examen ophtalmologique et le fond d'oeil sont normaux.

9- Signalons enfin qu'il existe une débilité mentale certaine :

Le quotient de développement est chiffré à 65, tant au Terman-Merrill qu'au Borel-Masoni.

Les psychologues insistent sur le comportement lent et figé de l'enfant, sans cependant d'attitude oppositionnelle, et sur le caractère très peu élaboré de son vocabulaire.

3/- LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES.

Hématologie :

NFS normale en dehors d'une discrète hypochromie (hémoglobine à 10 g) avec un taux de fer sérique bas (40 gamma) et un taux de saturation de la sidérophiline à 0,16.

Médullogramme normal : ni cellules pathologiques ni métachromasie au bleu de Toluidine.

Crase sanguine : normale et identique avant et après friction des éléments cutanés.

V.S. accélérée : 74-107-140.

Biologie

= Dans le sang :

Glycémie, azotémie, constantes ioniques : normales.

Protides : 80 g.

Electrophorèse : Albumine 52 %
Alpha 1 globuline 4 %
Alpha 2 globuline 13 %
Bêta globuline 11 %
Gamma globuline 20 %

Donc hypergamma-globulinémie.

Immuno-électrophorèse :

Alpha et bêta-lipoprotéines normales,

Hyperhaptoglobulinémie,

Hypergammaglobulinémie très importante,
de type global, portant surtout sur les IgG et les
IgA, alors que les IgM sont sensiblement normales
pour l'âge.

Lipides normaux avec cholestérol 1,80 g et
Burstein à 30.

Bilan hépatique : Tests de floculation normaux,
Transaminases normales.

Fibrinémie : 4 g.

Uricémie : 32 mg.

= Dans les urines :

Ni albuminurie, ni glycosurie.

Eliminations sodées et potassiques normales.

Bonne élimination uréique urinaire (11 g par
24 h.).

Amino-acidurie normale.

Pas de porphyrinurie.

= Dans les selles : pas de stéatorrhée.

Radiographie

= Thorax normal sans lésions parenchymateuses pul-
monaires, ni anomalies de la silhouette cardiaque
(avec E.C.G. normal).

= Discrètes anomalies squelettiques :

. Côtes dilatées en palettes à leur extrémité postérieure.

. Diminution de hauteur des corps vertébraux, surtout nette au niveau de la dernière dorsale et des premières lombaires.

. Coxa valga bilatérale.

. Epaississement de la corticale des os longs avec indice cortico-diaphysaire supérieur à 0,50.

Investigations plus poussées

= Etude du métabolisme de la sérotonine : normale.

Sérotonine sanguine : 0,13 microgramme par ml.

Sérotonine urinaire : 30 microgrammes par 24 h.

5 H.I.A.A. < 10 mg par 24 h. (Pr. FABIANI à l'Hôtel-Dieu).

= 0,9 mg par 24 h. (Méthode photométrique à Saint-Louis).

= Dosage des enzymes musculaires :

Créatine phosphokinase : 25 (N : 18-46)

Aldolase : 12 (N : 8 à 20)

= BW négatif.

= Electro-encéphalogramme normal.

= Dosage de l'iodémie plasmatique :

Iode total : 3,9 γ pour 100 ml.

Iode hormonal : 3,6 γ pour 100 ml.

= Etude de l'activité neuro-musculaire qui montre, au niveau du quadriceps et du deltoïde, une activité polyphasique avec potentiels d'action déchiquetés traduisant une certaine désynchronisation des unités motrices.

La vitesse de conduction au niveau du nerf cubital droit est normale :

50,7 m/s pour les fibres motrices,

57,3 m/s pour les fibres proprioceptives,

avec un rapport M/P de 0,88, soit tout au plus un léger ralentissement de la voie proprioceptive (étude faite par le Docteur RAIMBAUT).

= Recherche de sulfatides dans les urines : négative.

= Enfin, étude de l'élimination urinaire des M.P. S.ides à deux reprises (Pr. PICARD, Laboratoire du Pr. POLONOVSKI à Saint-Antoine).

1ère fois sur 550 ml d'urines :

4,946 mg MPS totaux / 24 heures

0,971 mg d'acide hyaluronique

3,975 mg d'acide chondroïtine sulfate A et C,

mais surtout présence d'une élimination anormale de chondroïtine Sulfate B ou Dermatan Sulfate.

2ème fois : sur 320 ml d'urines :

3,3 mg de MPS totaux

0,12 mg d'acide hyaluronique

3,03 mg d'acide chondroïtine sulfate A et C

0,15 mg d'Héparine Sulfate,

là encore, présence de Dermatan Sulfate.

Histologie

= 1ère biopsie cutanée (Juillet 1969) :

Service du Professeur DUPERRAT :

"Infiltrat bigarré avec de nombreux mastocytes".

= 2ème biopsie cutanée : lésion thoracique (Octobre 1969).

Service du Professeur DEGOS :

"On retrouve dans le derme un infiltrat de polynucléaires souvent pycnotiques avec des vaisseaux dont les parois sont altérées, parfois en dégénérescence fibrinoïde. Les coupes en congélation n'ont pas mis en évidence de formations lipidiques et la coloration par le bleu de toluidine pas d'éléments

permettant d'évoquer une mastocytose".

Cette image histologique est celle d'une toxidermie.

= 3ème biopsie cutanée : lésion papuleuse de l'épaule (Novembre 1969).

Service du Professeur DEGOS :

"Sur les préparations standards, colorées par l'hématéine-éosine, on note la présence d'un infiltrat à disposition périvasculaire. Cet infiltrat est beaucoup moins dense que sur la précédente biopsie et formé surtout de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles dont de nombreux sont pycnotiques. A ces polynucléaires se mêlent des lymphocytes et des histiocytes. Les vaisseaux qui centrent ces infiltrats ont parfois des parois discrètement épaissies, mais ils ne sont pas le siège d'une nécrose fibrinoïde. La coloration par le bleu de toluidine permet de montrer un nombre de mastocytes plus élevé que normalement au sein de ces infiltrats. Cependant, ces éléments mastocytaires sont insuffisants pour permettre d'affirmer une mastocytose.

"A noter que les colorations électives n'ont pas mis en évidence de surcharges".

= Ponction-biopsie de foie (Novembre 1969).

Docteur S.L. FONTAINE.

Les hépatocytes ont un cytoplasme clarifié mais non vacuolaire. Leurs limites cellulaires sont souvent arrondies et les hépatocytes apparaissent normalement tassés les uns contre les autres. Cet aspect évoque une surcharge cytoplasmique, sans que les colorations particulières, en particulier le PAS, ne parviennent à la caractériser.

Pas de rétention pigmentaire.

Par ailleurs, les espaces portes sont normaux, sans fibrose, ni infiltrat cellulaire (en particulier, pas de mastocyte visible sur la coloration par le bleu de Unna).

En conclusion :

Aspect histologique compatible avec une surcharge hépatocytaire non caractérisable par les colorations usuelles.

= Biopsie d'un ganglion cervical gauche (Novembre 1969) :

Trois fragments ont été soumis à l'examen. L'un ne contient que du tissu musculo-aponévrotique sans anomalie notable ; les deux autres intéressent un parenchyme ganglionnaire aisément reconnaissable à son architecture folliculaire.

Les follicules lymphoïdes à centre clair sont très nombreux, le reste du parenchyme contenant de très nombreuses cellules lymphocytaires et réticulaires. Quelques rares mastocytes sont visibles dans certains sinus (coloration par le bleu de Unna).

Pas de cellule histiocytaire de surcharge.

Au total : Hyperplasie lympho-réticulaire non spécifique.

o

o o

II- OBSERVATION de Sylvie H... -

Soeur de Daniel, c'est le deuxième enfant de la famille. Elle est née à Aurillac le 26 Mai 1969, au terme d'une grossesse normale d'une mère de 30 ans.

1/- C'est vers l'âge d'un mois et demi qu'apparaît un élément papuleux.

Il est très rouge, surélevé et siège au niveau d'un auriculaire.

Les jours suivants, surgissent d'autres éléments érythémateux qui vont se généraliser sur le visage, le tronc et les membres. Ils ne durent que quelques jours, laissant place ensuite à une cicatrice pigmentée sans jamais prendre un aspect vésiculeux ou bulleux. Ils ne sont ni prurigineux, ni douloureux et ne s'accompagnent d'aucune altération de l'état général.

2/- L'enfant est hospitalisée dans le Service à l'âge de 5 mois.

C'est un beau bébé de 6,200 kg, mesurant 61 cm.

= Une éruption cutanée domine le tableau clinique.

Elle est faite d'éléments assez polymorphes.

La plupart sont maculo-papuleux, légèrement surélevés; érythémateux, s'effaçant à la pression, plus ou moins bien limités. Ils prennent parfois un aspect en cocarde ou une disposition en chaînettes, en traînées, réalisant des figures diverses (fer à cheval au niveau de la joue droite, par exemple).

Certains ont un aspect nodulaire, bien limités, fermes, voire pseudo-vésiculeux avec ébauche d'ombilication. On les observe surtout au niveau du front



Sylvie H.....



et des paupières.

D'autres, plus anciens, se présentent sous forme de petites plaques pigmentées aux contours imprécis et de taille variable.

Il existe enfin, entre les éléments, une fine desquamation, notamment au niveau des membres supérieurs.

L'éruption est généralisée, sans topographie particulière, mais prédomine nettement à la partie supérieure du tronc et sur les faces d'extension de la racine des membres supérieurs "en boléro". Elle intéresse les paumes des mains et les plantes des pieds.

Les éléments ne sont ni douloureux, ni prurigineux, mais de façon inconstante paraissent subir des poussées congestives lors des crises, de l'examen. Par contre, le frottement de la peau n'en fait pas apparaître de nouveaux et ne provoque pas de turgescence.

= En dehors de cette éruption, à l'examen clinique,

- On ne constate aucune anomalie morphologique si ce n'est un nez un peu gros et un aspect boursoufflé des paupières.

- Par contre, on note déjà de discrètes limitations articulaires entraînant une non extension complète des coudes et des genoux et une limitation de l'élévation des épaules. En fait, un épaissement de la peau gêne leur appréciation exacte.

- Il existe une hépato-splénomégalie modérée, puisqu'on perçoit le bord inférieur de la rate et que le foie déborde légèrement sous le rebord costal (il mesure 6 cm sur la ligne mamelonnaire).

- Il s'y associe une polymicro-adénopathie axil-

laire et cervicale bilatérale.

- L'examen neurologique et le développement psychomoteur sont normaux, en dehors d'une légère tendance hypertonique : l'enfant tient sa tête, sourit, mais ne tient pas assise. Le quotient de développement est coté à 100 au Bruner-Lézine.

- Enfin, l'auscultation cardiaque et l'examen ophtalmologique sont normaux.

Au total : il s'agit d'un nourrisson de 5 mois présentant une éruption généralisée, essentiellement maculo-papuleuse et évoluant vers un stade pigmentaire. Elle apparaît pratiquement isolée, mais il faut toutefois noter l'existence de limitations articulaires discrètes et d'une légère hépato-splénomégalie.

3/- LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

Hématologie

- N.F.S. normale, en dehors d'une discrète hypochromie (hémoglobine entre 9 et 10 g, mais taux de fer sérique à 105 gammas).

- Médullogramme normal : moelle riche sans cellules de surcharge.

- Crase sanguine : aucune anomalie.

Biologie

1- Dans le sang :

Glycémie, azotémie, ionogrammes : normaux.

Protides : 70 g.

Electrophorèse : Albumine 46 %
Alpha 1 globuline 6 %
Alpha 2 globuline 19 %
Bêta 15 %
Gamma 14 %

donc hyper alpha 2 et hyper gamma globulinémie.

Immuno-électrophorèse : IgA : normales
IgM : légèrement basses
IgG : augmentées
Hyper-hapto-globulinémie

Lipides : normaux avec cholestérol : 1,80 g et
Burstein : 37.

Bilan hépatique : tests de floculation normaux,
légère élévation des transaminases : S.G.O.T. : 106 - S.G.P.T. : 83.

Bilan phospho-calcique : Calcémie 96 mg
Phosphorémie 48 mg
Phosphatases 23 U.

Uricémie : 42 mg

Amino-acidémie : chromatographie normale.

2- Dans les urines :

Pas de corps réducteurs.

Traces d'albumine : 7 cg par 24 heures.

Bonne élimination uréique urinaire (9-10 g/litre)

Compte d'Addis normal.

Réaction à la Di-Nitro - Phényl-Hydrazine négative.

Amino-acidurie normale.

Pas de porphyrinurie.

3- Pas de stéatorrhée.

Radiographie

Image thoracique normale.

Pas d'anomalies du squelette.

Age osseux : 5 mois (présence du gros os et de l'os crochu).

Investigations plus poussées :

Etude du métabolisme de la sérotonine : normale. 5 H.I.A.A. = 0,3 mg/24 h. (N = 1,5 à 7 mg).

Dosage des enzymes musculaires :

Aldolase (activité F.6.P.) 13,35 Ui (N : 8 à 20)

Aldolase (activité F 1 P) 2,25 Ui (N < 4,6)

Test de la sueur : 18 milliéquivalents de sodium par litre.

L.C.R., E.E.G. : normaux.

Sexe chromatinien féminin (+ 35 %).

Caryotype normal.

Dosage des hormones médullo-surrénales :

Acide Vanyl mandélique : 5 mg/litre ou 1,75 mg/24 h.
(N : 1,5 à 7)

Acide helmo-vanillique : 1,40 mg/24 h.

Test de phagocytose des leucocytes (Dr. VILDE selon HOLMES) : 91 % des leucocytes contiennent latex et bleu de tétrazolium réduit.

Recherche des sulfatides urinaires négative.

Elimination urinaire des mucopolysaccharides (Professeur PICARD, Laboratoire du Professeur S. POLONOVSKI) :

1er dosage : M.P.S. totaux : 0,33 mg/24 h.

Acide hyaluronique : traces

Chondroïtine sulfate B : 0,33 mg.

Donc élimination faible, mais exclusive de Dermatan Sulfate.

2me dosage : M.P.S. totaux : 3,3 mg/24 h.

Acide hyaluronique : 0,12 mg

Chondroïtine Sulfate A et C : 3,03 mg.

Héparan Sulfate : 0,15 mg.

Présence de Chondroïtine Sulfate B.

Histologie

1ère biopsie cutanée (Juillet 1969, Service du Pr. DUPERRAT) :

"On observe dans le derme un infiltrat cellulaire bigarré. Ce dernier contient un grand nombre de mastocytes".

2ème biopsie cutanée : (Octobre 1969, Service du Pr. DEGOS) :

"L'examen histologique met en évidence dans le derme un infiltrat cellulaire important. Cet infiltrat est avant tout formé de polynucléaires pycnotiques accompagnés de quelques lymphocytes et histiocytes. Cet infiltrat n'évoque absolument pas une hémato-dermie. La coloration par le bleu de Toluidine n'a pas montré de mastocytes en nombre plus élevé que la normale. Les coupes en congélation, après coloration par le Soudan IV, n'ont pas mis en évidence de formations lipidiques.

"Cette image histologique est avant tout celle d'une toxidermie".

3ème biopsie cutanée (Novembre 1969, Service du Pr. DEGOS) au niveau d'une papule infiltrée de la face antérieure du thorax :

"Sur les préparations standards colorées par l'hématéine éosine, on note la présence d'infiltrats discrets à disposition périvasculaire. Ces infiltrats comportent des polynucléaires dont certains sont pycnotiques et quelques éléments lymphocytaires et histiocytaires.

"La coloration par le bleu de toluidine permet de mettre en évidence un nombre de mastocytes plus élevé que la normale.

" Cette image histologique est tout à fait comparable à la biopsie pratiquée chez le frère de la petite malade".

III- AU TOTAL : =====

On se trouve en présence de deux jeunes enfants, frère et soeur (4 ans et 5 mois), présentant la même affection de début très précoce (15ème jour, 6ème semaine).

Cette affection est faite essentiellement d'une éruption cutanée d'un type très particulier, mais identique chez les deux enfants.

Mais elle comporte également, à des degrés divers, chez chacun d'eux :

- un syndrome dysmorphique avec un faciès particulier, des limitations articulaires et une atteinte squelettique ;
- des anomalies viscérales : hépatosplénomégalie, syndrome neurologique et débilité mentale.

Un tel ensemble symptomatique oriente vers une maladie de surcharge généralisée.

L'aspect du faciès évoquant un gargoylisme chez le garçon et la découverte d'une élimination urinaire anormale de Dermatan Sulfate permettent d'envisager le diagnostic de mucopolysaccharidose.

Chapitre V

DISCUSSION DE NOS OBSERVATIONS PAR RAPPORT AUX MUCOPOLYSACCHARIDOSES

PLACE DE NOS OBSERVATIONS ***** DANS LE CADRE DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES *****

I- CLINIQUEMENT.

1)- Le syndrome dysmorphique.

Chez le garçon, il n'est pas typique d'un gargoylisme, mais on retrouve la grossièreté des traits du visage, l'aspect trapu des membres, des limitations articulaires modérées mais nettes, et surtout un franc retard staturo-pondéral.

Par contre, manquent la cyphose et les anomalies franches des extrémités, en particulier la main en griffe.

Chez la petite fille, on ne remarque pratiquement aucune dysmorphie, mais on sait que les anomalies peuvent être inapparentes les premiers mois et ne se manifester que progressivement au cours du second semestre ou de la deuxième année.

Il faut d'ailleurs rappeler qu'aucune anomalie n'avait été notée chez le frère lors de sa première hospitalisation à 5 mois.

Les mêmes remarques sont à faire en ce qui concerne les signes radiologiques.

Ils sont discrets et présents seulement chez Daniel : petites altérations vertébrales, coxa valga bilatérale.

On n'observe ni les anomalies crâniennes, ni l'hypoplasie d'une ou plusieurs vertèbres, ni les métacarpiens en pain de sucre.

Mais tous les auteurs s'accordent à dire que l'intensité des lésions squelettiques peut être variable et qu'elles sont toujours d'apparition progressive : on conçoit bien alors qu'elles soient inexistantes chez le nourrisson et non définitives, toujours évolutives chez le garçon de 4 ans.

2)- Les anomalies viscérales.

L'hépto-splénomégalie : elle est présente chez les deux enfants de façon indiscutable et associée, chez Daniel, à des adénopathies.

L'atteinte cardiaque : un souffle systolique a été entendu chez Daniel : il apparaît isolé sans anomalie de la silhouette cardiaque ou de l'électrocardiogramme.

L'atteinte cardiaque est signalée comme très inconstante au cours des mucopolysaccharidoses. Dans une étude portant sur 247 cas, elle a été retrouvée 54 fois, soit dans 22 %.

D'après le Professeur VERNANT, elle serait plus fréquente, ce qui cadre bien avec les conclusions de KROVETZ qui, dans un travail fait en 1966 et portant sur 58 autopsies, constate des lésions dans environ 85 % des cas.

Rappelons qu'il s'agit alors d'une atteinte de toutes les tuniques cardiaques avec un épaississement nodulaire le long du bord libre des valves et des cor-

dages élargis et raccourcis. Histologiquement, il y a association d'une infiltration tissulaire et d'une réaction fibreuse.

Les opacités cornéennes : Aucun des deux enfants n'en présentait, mais on sait qu'elles peuvent être relativement tardives.

De plus, si elles sont quasi constantes dans le type I de HURLER, il est difficile d'en apprécier la fréquence exacte, la plupart des études ne dissociant pas la forme récessive, liée au sexe, qui, elle, n'en comporte jamais.

L'hypoacousie : Elle n'était pas flagrante, mais dans aucun des deux cas une étude audiométrique vraie n'a pu être pratiquée.

Les troubles du développement psychomoteur : Ils sont manifestes chez le garçon qui a un quotient de développement à 59.

La soeur a un quotient à 100, mais il est important de rappeler que, chez le frère non plus, aucune anomalie n'avait été constatée à 5 mois. Ce n'est qu'ensuite et progressivement qu'on a vu se constituer le retard : l'enfant a souri et s'est tenu assis à un âge normal, mais il n'a marché qu'à deux ans et demi et n'a parlé que très tard.

Ces faits sont bien en accord avec la notion connue, dans les mucopolysaccharidoses, de l'apparition des troubles à la fin de la première année ou au cours de la deuxième.

Les signes neurologiques : Ils sont fréquemment signalés au cours des mucopolysaccharidoses, sans qu'on puisse en dégager un tableau bien spécifique : l'hypertonie et l'hyperflexivité constatées chez Daniel sont des signes souvent décrits.

La signification en est discutée, mais l'étude d'un certain nombre de biopsies cérébrales a apporté

la preuve d'une accumulation associée de mucopolysaccharides et de gangliosides au niveau du cerveau : il s'agit bien d'une double thésaurismose, comme VAN BOGAERT l'avait en premier suggéré.

Ce fait est un des éléments de rapprochement des mucopolysaccharidoses et des lipidoses cérébrales. On sait, d'ailleurs, la possibilité de coexistence d'un Hurler avec un Tay-Sachs dans une même fratrie, de l'association de ces deux affections chez un même enfant, ou encore la coexistence d'une mucopolysaccharidose avec une leucodystrophie métachromatique (AUSTIN, 1960), une sulfatidose (138), une mannosidose.

II- BIOLOGIQUEMENT.

1)- Les anomalies hématologiques.

- Aucune des anomalies habituellement décrites dans les mucopolysaccharidoses n'est constatée chez les deux enfants.

- Mais la fréquence de ces signes hématologiques est très diversement appréciée.

Ainsi, REUILLY et LINDSAY (80) affirment qu'ils existaient dans 50 % de leurs cas, alors que, pour d'autres, ils seraient, au contraire, exceptionnels ; ULRICH, en 1943, sur 80 cas de syndrome de Hurler, ne constate aucune anomalie.

Mc KUSICK, en 1960, affirme n'en avoir jamais retrouvé sur de nombreux malades hospitalisés. En France, aucun cas n'est décrit avant 1960 et malgré une recherche assez systématique très peu l'ont été depuis.

Par contre, en 1970, au Congrès de Strasbourg, LOEL, CREMER et DENOLIN REUBENS de Bruxelles (85), sur 3 cas de mucopolysaccharidoses de type I et 2, observent :

. dans les trois, des cellules réticulaires

avec granulations de type Gasser II, mais sans cellules de Buhot dans la moelle ;

- dans deux d'entre eux, des lymphocytes vacuolés avec granulations type Gasser ;

- chez le troisième, des lymphocytes à granulations azurophiles type Alder.

- D'autre part, il s'agit de signes tardifs qu'on peut ne pas observer chez nos deux enfants en raison de leur âge.

En fait, des formes très précoces ont été décrites : LINDSAY signale un cas de 10 mois, d'autres auteurs des cas de 5, 10 et 14 mois, et LOEB, CREMER et DENOLIN REUBENS, un enfant âgé seulement de 4 mois.

Il est un certain nombre d'observations où on a constaté leur apparition secondaire.

Aussi, REUILLY et LINDSAY ont décrit un cas où l'étude hématologique normale à 13 mois montrait des anomalies de Alder à 28 mois.

De même, VRANOVA BOZENA, en 1952 (148), a rapporté une observation où des granulations inexistantes à 3 mois et 18 mois apparaissaient dans les leucocytes à 2 ans.

2)- L'élimination urinaire des mucopolysaccharides.

Diverses techniques de dosage sont utilisées, mais presque toutes dérivent de celle de DIFERRANTE et RICH, dont le principe repose sur l'isolement des mucopolysaccharides sous forme d'un complexe insoluble avec un sel d'ammonium quaternaire et la révélation par la réaction au Carbazol de Dishe, réaction colorimétrique des acides hexuroniques (38).

Les résultats usuels :

Chez le sujet normal, les taux d'élimination,

exprimés sous forme de teneur en acide uronique, varient un peu selon les auteurs.

DIFERRANTE et RICH (36), ainsi que Mc KUSICK (66), considèrent comme normaux des chiffres de 3 à 15 mg par 24 heures avec des valeurs légèrement supérieures chez l'enfant.

MARDETEAUX (par la technique de Meyer dérivée de celle de DIFERRANTE et RICH) estime que le taux est pathologique s'il est :

supérieur à 10 mg par litre chez l'enfant,
supérieur à 5 mg par litre chez l'adulte.

BADONAL, dans la Presse Médicale de Janvier 1970, indique les mêmes chiffres (5).

SARROUY (120), étudiant 64 nourrissons de 2 à 3 mois, estime que l'élimination moyenne est de 9,6 mg par 24 h., plus élevée chez le garçon et augmentant avec l'âge.

TELLER (135, 136) a exprimé les résultats sous la forme du rapport c/cr, c'est-à-dire mucopolysaccharides acides sur créatinine urinaire en milligrammes.

Ses chiffres sont de $20,8 \pm 5,6$ à un an, avec ensuite décroissance progressive pour atteindre $7,4 \pm 3,5$ à 12 ans.

De même, SPRANGER et WIDEMAN (124) ont montré (sur 23 cas) que l'élimination des mucopolysaccharides augmentait dans l'enfance proportionnellement à la surface du corps, alors que le rapport mucopolysaccharides sur créatinine diminuait avec l'âge.

Quant au Professeur PICARD, qui a réalisé dans le Laboratoire du Professeur POLONOVSKI les dosages de nos deux enfants, il donnait, selon sa technique, les normes suivantes aux Entretiens de Bichat de 1969 (110) :

5 à 10 mg par 24 heures chez l'adulte,
moins de 5 mg par 24 heures chez le jeune enfant.

Pour ce qui est de la nature des mucopolysaccharides éliminés dans les urines du sujet normal, tous les auteurs s'accordent à dire qu'elle est constituée :

- de chondroïtine sulfate 4 et 6 en très grande majorité (80 % pour DIFERRANTE et RICH),
- d'acide hyaluronique,
- d'héparine sulfate en faible quantité,
- de dermatan et de kératan sulfate sous forme de traces à peine identifiables.

Au cours des mucopolysaccharidoses :

Il existe à la fois un trouble qualitatif et quantitatif de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides.

Le taux global d'élimination est très variable selon les formes : il peut atteindre 200 ou 300 mg par litre, mais il est des observations où il est à peine augmenté.

Quant aux modifications quantitatives, elles sont, comme on l'a vu, variables et plus ou moins caractéristiques du type de mucopolysaccharidose :

- Dermatan sulfate (70 à 95 %) + héparan sulfate, dans les types I et II,
- Héparan sulfate presque exclusif, dans le type II,
- Kératan sulfate presque exclusif, dans le type IV,
- Dermatan sulfate en quantité variable dans les types V et VI.

Signalons d'ailleurs que KAPLAN, en 1969, a proposé une nouvelle classification des mucopolysaccharidoses en se basant sur la seule étude qualitative des mucopolysaccharides.

Il considère le rapport des hexosamines :

Glucosamine
Galactosamine .

Il distingue ainsi :

- une forme avec héparan sulfaturie où la glucosamine est prédominante, avec retard mental majeur, mais cornées claires.

Elle pourrait répondre au San Filippo.

- une forme avec dermatan sulfaturie où la galactosurie est prédominante avec presque toujours atteinte cornéenne, mais pas de retard mental.

Elle répondrait au Maroteaux-Lamy.

- une forme mixte de type A avec élimination égale d'héparan et de dermatan sulfate.

Elle se voit chez le garçon et correspond au Hunter.

- une forme mixte de type B avec élimination mixte, mais prédominance de dermatan sulfate.

Elle se rapproche du Hurler et de Scheie.

Dans nos observations :

L'étude de l'excrétion urinaire des mucopolysaccharides montre que, quantitativement, le taux d'élimination est à la limite supérieure de la normale chez le garçon, et tout à fait dans les normes chez la fillette.

Qualitativement, chez les deux enfants existe une quantité notable de Dermatan sulfate dans les urines avec une excrétion minime d'héparan sulfate.

Mais il importe de rappeler que l'élimination urinaire pathologique peut être retardée et n'apparaître que progressivement au cours de l'enfance.

D'autre part, on a vu qu'avaient été décrites des mucopolysaccharidoses authentiques sans mucopolysaccharidurie pathologique.

III- CONCLUSION.

Le syndrome clinique dysmorphique et viscéral est compatible avec une forme très atypique de mucopolysaccharidose.

Les données biologiques, sans être formelles, apportent la preuve d'une excrétion pathologique de Dermatan Sulfate.

o

o o

PLACE DES MANIFESTATIONS CUTANÉES DE NOS OBSERVATIONS

DANS LE CADRE DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

I- RAPPEL DES MANIFESTATIONS CUTANÉES
DE NOS OBSERVATIONS.

Nos deux jeunes enfants, frère et soeur, présentent des manifestations cutanées très particulières, mais tout à fait identiques.

1)- Le début en a été très précoce.

15ème jour chez le garçon, 6ème semaine chez la fille, sous la forme d'un élément papuleux congestif apparu au niveau de la plante du pied chez le frère et d'un auriculaire chez la soeur.

Rapidement, des éléments de même type se sont répandus sur tout le corps.

Chacun d'eux a eu une évolution identique : il se surélevait, s'étendait en surface, puis prenait une teinte violacée et s'estompait progressivement en laissant place à une tache brunâtre au bout d'un mois environ.

Par la suite, sont survenues une série de poussées séparées par des rémissions incomplètes, non influencées par les diverses tentatives thérapeutiques.

2)- La petite fille est admise dans le Service à 5 mois.

(Son frère avait été hospitalisé une première fois exactement au même âge, ce qui permet de constater la parfaite analogie du tableau clinique).

En effet, chez l'un et l'autre coexistent alors des éléments d'âge différent :

- les uns récents, papuleux ou papulo-nodu-

lares, rouge violacé, de taille variable : 5 à 20 mm de diamètre ;

- les autres plus anciens, sous forme de plaques pigmentées brunâtres aux contours imprécis ;

- certains enfin apparaissent surélevés et prennent une disposition en chaînettes ou traînées, ou encore dessinent une image de cocarde avec un bord légèrement saillant.

Ils siègent sur la totalité du corps, mais laissent des intervalles de peau saine, ce qui donne un aspect de "peau de léopard".

Ils prédominent néanmoins sur la partie supérieure du thorax et sur les membres. Ils intéressent la face, mais respectent le cuir chevelu.

Ils s'accompagnent d'une fine desquamation.

Ils ne subissent pas de poussées congestives franches.

Ils ne sont accrus ni en nombre ni en intensité par le frottement.

3)- Le garçon est hospitalisé dans le Service à l'âge de 4 ans.

L'évolution est restée la même, avec alternance de poussées et de rémissions incomplètes.

Les éléments apparaissent plus polymorphes, puisque s'associent :

- des macules de 1 à 3 cm de diamètre, érythémateuses, entourées d'un liseré ocre ;

- des papules légèrement indurées ;

- des éléments surélevés en relief, allongés, ou se disposant en chaînettes pour réaliser des images variées ;

- des éléments en cocarde à centre plus foncé ;

- des plaques polycycliques, de couleur brun clair plus ou moins confluentes ;

- avec une fine desquamation en plage, surtout au niveau des membres supérieurs.

On est frappé encore par une infiltration cutanée, particulièrement au niveau du visage où la peau est épaissie et tendue et les traits grossiers.

Il s'y associe des anomalies des gencives qui sont hypertrophiées et tuméfiées, et surtout des dents qui, pour la plupart, sont sectionnées à la base des gencives et ont l'aspect de chicots.

4)- L'histologie est d'interprétation délicate :

Plusieurs biopsies ont été faites : toutes révèlent un infiltrat bigarré contenant des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, mais aussi des lymphocytes et des histiocytes.

Les mastocytes ont d'abord paru en trop grand nombre, ce qui accréditait les suspicions cliniques initiales de mastocytose.

En fait, ce diagnostic a été infirmé et aucune conclusion formelle n'a pu être énoncée, les colorations usuelles ne permettant pas d'individualiser la surcharge en mucopolysaccharides acides.

Néanmoins, en reprenant les premières coupes, le Professeur DUPERRAT est frappé par l'existence d'un oedème distendant les papilles dermiques, par le caractère très alcianophile de la substance fondamentale et par la présence de volumineuses cellules, de forme irrégulière, avec des noyaux picnotiques à la partie profonde du derme.

II- LES MANIFESTATIONS CUTANÉES DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES.

Les données de la littérature font état de manifestations assez polymorphes, mais dont il est possible de dégager un certain nombre de traits communs dans les quatorze observations retrouvées.

1)- Description clinique.

= Aspect des lésions

Si on excepte un certain nombre de troubles dont le caractère spécifique ne peut être affirmé (tels que vitiligo, taches céruléennes, angiomes, etc...), trois aspects principaux sont décrits :

- Eléments papulo-nodulaires (8 fois) : ils apparaissent plus ou moins surélevés, de taille variable (de quelques mm à $\frac{1}{2}$ cm de diamètre), de coloration blanchâtre, non inflammatoires, parfois pigmentés.

Ils sont de surface lisse et de consistance ferme.

- Infiltration cutanée en "ridules" ou en peau d'orange (6 fois). Il s'agit de placards de taille variable et de forme irrégulière, légèrement indurés, non inflammatoires, souvent de teinte vieillivoire.

- Epaississement généralisé de la peau (5 fois) : on en souligne l'aspect grassier, rugueux, le manque de souplesse et d'élasticité.

Souvent, ces manifestations prédominent au niveau des doigts où la peau apparaît indurée, tendue, adhérente au plan sous-jacent, pouvant ainsi participer à la constitution de la griffe des doigts.

On a même signalé la possibilité d'ulcères cratériformes d'origine traumatique sur les phalanges distales.

- Il est fréquent d'observer des troubles de la pigmentation avec une apparence sale, jaunâtre de la peau, et une pigmentation particulièrement marquée des régions exposées. En 1951, WEIDEMAN a même décrit une forme d'aspect pseudo-sclérodermique.

= Topographie des lésions

Les données de la littérature sont, là, assez

univoques et soulignent deux phénomènes fondamentaux :

- Les atteintes cutanées intéressent avant tout le dos dans la région interscapulaire, les faces latérales du thorax et les aisselles, ainsi que la région deltoïdienne et les faces d'extension des bras.

Les membres inférieurs sont plus rarement touchés et alors eux aussi, essentiellement dans leur partie proximale, au niveau des cuisses.

- Les lésions sont généralement symétriques.

= Date de survenue :

Elle est variable : on a signalé des formes débutant dès la naissance ou avant 6 mois, mais la règle est l'apparition plus tardive à 2 ou 3 ans.

= L'évolution :

Elle est assez mal connue, mais il semble que les lésions puissent persister longtemps, plus ou moins latentes et évoluant peu.

On a vu une forme où, apparues tôt, elles avaient disparu à 12 ans.

= L'atteinte des phanères :

Elle est fréquemment associée :

- Hypertrichose ou hirsutisme : L'hirsutisme domine au niveau des membres supérieurs, alors que le tronc et les extrémités sont recouverts d'un lanugo plus ou moins dense.

- Atteinte dentaire : Les dents sont petites, trapues, espacées, mal formées, avec une grande finesse de l'émail qui a tendance à s'écailler et à se fracturer. Les caries sont fréquentes.

Il existe souvent une hypertrophie des alvéoles osseuses, associée à une hypertrophie gingivale. Dans un cas, un vrai kyste de l'alvéole dentaire a

été décrit par CAFFEY.

2)- Anatomo-pathologie.

On retrouve peu d'études histologiques de la peau des mucopolysaccharidoses dans la littérature, mais l'important travail de HAMBRICK et SCHEIE (52), publié en 1962, concorde bien avec les observations de COLE et LERWIN (28) pour donner une certaine unité aux lésions décrites.

Il s'agit d'un trouble diffus généralisé de la peau et de ses annexes intéressant essentiellement le derme et, à un moindre degré, l'épiderme.

= Les anomalies du derme :

- Epaississement du derme toujours constaté avec oedème plus ou moins important.

- Modifications du collagène avec des fibres hyalines ou collagènes plus ou moins abondantes groupées en faisceaux qui, dans les couches profondes, ont un aspect irrégulier, fragmenté et surtout sont largement dissociées par une substance d'aspect amorphe et lipidique, mais ne prenant pas les colorations usuelles des graisses et donnant au Giemsa une coloration bleu pâle homogène comme la mucine. Cette substance a parfois été décrite comme légèrement fibrillaire et surtout vacuolisée.

- Surtout existence de grosses cellules mononucléées en fuseau contenant de multiples vacuoles arrondies, limitées par une membrane propre et parfois groupées en bouquets d'aspect acineux. Ces cellules se trouvent surtout dans la partie profonde du derme et au voisinage des vaisseaux ou des follicules pileux.

On considère qu'il s'agit de fibrocytes hypertrophiés, gonflés et modifiés par la présence d'une substance de surcharge avec désorganisation complète de la cellule ; mitochondries, appareil de Golgi, lysosomes apparaissent déformés et fragmentés

au microscope électronique.

Ce fibroblaste très particulier a été considéré par certains comme spécifique de la maladie de Hurler, d'où le nom de "Gargoyl Cell" qu'on lui a donné.

= Anomalies épidermiques :

L'épiderme est d'épaisseur normale avec une hyperkératose, habituelle mais modérée.

Il y a une vacuolisation des cellules de la couche basale et du corps muqueux de Malpighi, rarement des couches plus superficielles et jamais du stratum corneum. L'aspect le plus caractéristique est celui d'une grosse vacuole périnucléaire.

= Il faut en rapprocher la vacuolisation des cellules épithéliales, des follicules pileux et des glandes sudoripares.

3)- Données histochimiques classiques.

Elles sont essentiellement le fruit des travaux de HAMLRICH et SCHEIE (52) et de RONALD (116).

Elles font appel à des colorations spécifiques de la substance interfibrillaire et surtout de la substance contenue dans les vacuoles.

Elle n'est pas colorable par les colorations lipidiques usuelles, ce qui est bien en accord avec des analyses quantitatives par extraction (faites en réalité non dans la peau, mais dans le foie et la rate, où on observe des vacuoles identiques) et qui montraient qu'il n'y avait pas d'augmentation de la teneur en graisses.

Elle se colore par l'acide périodique de Schiff, le carmin de Best, le Gram et surtout la coloration d'Hotchkiss Mc Manus, ce qui traduit sa nature glucidique.

Surtout, elle donne lieu à un phénomène métachromatique avec divers colorants.

Avec le bleu de Toluidine, on obtient une métachromasie modérée de l'ensemble de la vacuole qui prend une teinte violacée, mais surtout à l'intérieur de celle-ci se détachent des granules rouges, intensément métachromatiques.

De même, avec le Bleu Alcian, qui met en évidence des granulations métachromatiques rouges alors que tout le reste se colore en bleu vert.

Ces granules sont observés dans les cellules vacuolées du derme, ainsi qu'au sein de la substance fondamentale, dans les zones mêmes où les "Gargoyl Cells" sont concentrées.

Ces diverses colorations persistent après hydrolyse chlorhydrique qui élimine les acides nucléiques et les granulations ne sont pas modifiées par la digestion pepsique ou trypsique.

Tous ces critères apportent la présomption de la nature mucopolysaccharidique de la substance de surcharge.

III- EN QUOI L'ATTEINTE DERMATOLOGIQUE PRESENTÉE PAR NOS DEUX ENFANTS EST-ELLE COMPATIBLE AVEC LES MANIFESTATIONS CUTANÉES DÉCRITES DANS LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES ?

1)- Un certain nombre de points permettent le rapprochement :

- le caractère maculo-papulaire ou papulo-nodulaire de la plupart des éléments, ce qui est, rappelons-le, l'aspect le plus fréquemment rencontré (8 cas sur 14) ;

- le caractère globalement épaissi, infiltré de la peau, surtout au niveau du visage ;

- la tendance pigmentaire ;

- la topographie même des lésions : elles sont certes disséminées, mais prédominent à la partie supérieure du thorax et sont grossièrement symétriques;

- la notion d'anomalies gingivo-dentaires associées, fait couramment signalé au cours de mucopolysaccharidoses.

2)- En revanche, le point très particulier de nos observations est le caractère très inflammatoire, rouge turgescant, de nombreux éléments, alors qu'ils sont habituellement décrits comme blanc nacré ou visil ivoire.

Mais il faut considérer le fait que les enfants ont été hospitalisés à l'occasion de poussées, et on a vu que, très rapidement, les lésions se modifiaient pour prendre un aspect pigmenté mais non inflammatoire.

3)- Cette notion d'examen en période de poussée est peut-être en partie à l'origine des problèmes histologiques : toutes les biopsies retrouvent un important infiltrat inflammatoire bigarré, non spécifique, qui domine la symptomatologie et rend moins visibles les anomalies spécifiques.

C'est finalement l'histochemie qui permet de bien individualiser ces lésions dermatologiques, grâce à des techniques nouvelles d'une grande précision.

IV- ETUDES HISTOCHIMIQUES DE LA PEAU D'UN DE NOS ENFANTS (Sylvie).

Elles ont été réalisées par le Docteur MORARD, dans le Service du Professeur HALPERN.

1)- Les techniques.

Après fixation à froid des biopsies dans le formol neutralisé de LILLIE, il a été procédé aux réactions histochemiques les plus récentes, toutes

orientées vers la détection signalétique ou différentielle des glycosaminoglycanes (G.A.G.) :

= Des colorations histochimiques :

Bleu Alcian et P.A.S., selon MOWRY et MORARD.

Bleu Alcian à pH 0,5, 1 et 2,6, selon LEV et SPICER.

Bleu Alcian à 0,1 pour cent et à pH 5,8 en présence de forces ioniques croissantes de $MgCl_2$, selon SCOTT et coll.

Bleu de Toluidine.

P.A.S., selon McMANUS et MOWRY.

Fer colloïdal et P.A.S., selon MOWRY.

= Des traitements chimiques et enzymatiques :

Blocage de la basophilie par "méthylation douce".

Hydrolyses acides à pH 2,5.

Hyaluronidase testiculaire.

Neuraminidase.

2)- Signification des méthodes.

Toute basophilie tissulaire, c'est-à-dire toute précipitation d'un colorant cationique (bleu Alcian, fer colloïdal ou thiasines) au sein d'un substrat histologique, signifie que ce substrat possède dans son ultrastructure des sites anioniques libres, susceptibles de fixer les molécules colorantes doutes de charges positives.

L'affinité pour le fer colloïdal et le bleu Alcian à pH 2,6 est propre à l'ensemble des G.A.G. ; supérieur au point iso-électrique de leurs charges négatives, ce pH en permet la dissociation et, par conséquent, la coloration. Par contre, les groupes acides des glucoprotéines et des protéines cellulaires ne sont plus dissociés en-dessous des pH 3 ou 3,5, et la basophilie observée selon nos techniques est donc bien signalétique des G.A.G. : esters sulfates et groupes carboxyles.

Si l'on abaisse à 0,5 ou 1 le pH du bleu Alcian, seuls apparaissent basophiles les esters sulfates ; en effet, leur point iso-électrique est assez bas pour qu'ils soient dissociés et colorés dans ces conditions, alors que les carboxyles des G.A.G. ne le sont plus.

L'alcianophilie, observée en présence de concentrations électrolytiques croissantes (0,1 à 1 M de $MgCl_2$), permet un diagnostic différentiel des différents G.A.G. connus. En effet, à leur densité électro-négative spécifique (polymérisation, nombre et type de charges), correspond une molarité constante et connue de cations Mg qui, mêlés au colorant, agissent en compétition avec lui, occupent les sites négatifs du substrat selon leur densité relative (l'acidophilie du cation Mg est supérieure à celle du colorant) et tendent à maintenir le bleu Alcian en solution.

On sait qu'au-dessus de 0,2 M de $MgCl_2$, les RNA, les DNA et la plupart des mucines cessent de se colorer. Cette même inhibition survient à partir de 0,3 M pour les hyaluronates, de 0,5 M pour les sulfates de chondroïtines 4 et 6 (A et C), de 0,7 M pour le Dermatan Sulfate (sulfate de chondroïtine B), de 0,8 M pour l'héparine des mastocytes et de 1 M pour les kérato-sulfates fortement polymérisés.

En résumé, il existe un parallélisme croissant entre la molarité de Mg nécessaire à l'inhibition de la basophilie et la densité électro-négative du substrat.

La digestion par l'hyaluronidase soustrait des tissus l'acide hyaluronique et les sulfates de chondroïtine 4 et 6. Le dermagan sulfate et les kérato-sulfates conservent donc leur basophilie après incubation dans cette enzyme.

La digestion par la neuraminidase libère, sélectivement, l'acide sialique de sa copule protidique et supprime sa réaction tinctoriale. Mais les résul-

tats de cette incubation doivent être interprétés avec prudence, car il a été montré que, dans divers organes, ceux du rat notamment, l'acide neuraminique est enzymo-résistant.

L'hydrolyse acide, suivant sa durée et sa température, diminue ou négative la réactivité de l'acide sialique. Les esters sulfates des GAG ne sont jamais lysés.

La méthylation "douce", telle que nous la pratiquons, estérifie les groupes carboxyles et supprime leur basophilie, sans modifier la réactivité des esters sulfates dont la méthanolyse ne survient qu'à 60° C. La saponification désestérifie les groupes carboxyles et restitue partiellement leur colorabilité.

Quant à la métachromasie (fixation tissulaire de thiazine, molécules à charge cationique), elle ne diffère pas des autres colorations mentionnées, si l'on considère la relation spécifique entre le pH de la solution et le point iso-électrique des GAG du substrat. Il faut néanmoins préciser que plus sont marquées la densité des sites anioniques tissulaires et l'orientation parallèle de leurs micelles, plus le spectre d'absorption du colorant agrégé et fixé s'approche de 530 mμ (rose = métachromasie), alors que le spectre du colorant en solution se situe à 420-430 mμ (bleu = orthochromasie).

En conclusion, l'histochimie actuelle des GAG permet et exige la réalisation de plusieurs réactions chimiques ou enzymatiques. C'est la confrontation, la convergence de leurs résultats qui, après l'identification signalétique de mucopolysaccharides acides au sein d'un tissu, aboutissent à l'identification spécifique de tel ou tel glycosaminoglycane.

Le cas de l'enfant H... montre l'utilité particulière de ce diagnostic différentiel.

3)- Biopsie cutanée.

Le derme est modérément dissocié par un oedème. En partie conservé par la fixation, le fluide qui le constitue est totalement dépolymérisable par l'hyaluronidase testiculaire. La recherche de la basophilie en présence de concentrations électrolytiques critiques montre qu'il contient autant d'acide hyaluronique (alcianophile jusqu'à 0,3 M de $MgCl_2$) que de polyanions basophiles jusqu'à 0,6 M de $MgCl_2$, par conséquent assimilables à des sulfates de chondroïtine 4 et 6. La neuraminidase n'affecte pas la basophilie du derme ; l'hydrolyse et la méthylation "douces" l'atténuent dans des proportions compatibles avec la présence des GAG signalés plus haut.

L'essentiel du tableau histochimique réside en de nombreuses cellules conjonctives, d'aspect fibrocytaire, disséminées dans toute la partie sous-cutanée de la biopsie, mais plus nombreuses autour des vaisseaux sanguins. Ces cellules sont gonflées de granulations grossières, intensément basophiles : (bleu Alcian pH 2,6 et fer colloïdal). La basophilie de ces granulations résiste à l'hyaluronidase, à la neuraminidase. La méthylation et l'hydrolyse "douces" l'atténuent légèrement. D'autre part, elle reste intense dans un milieu colorant de pH 0,5. Ces diverses réactions parlent en faveur de GAG nettement sulfatés, autres que sulfates de chondroïtine 4 et 6, puisqu'ils résistent totalement à l'hyaluronidase. La recherche de l'alcianophilie en présence de concentrations critiques de $MgCl_2$ révèle que la basophilie des granulations cellulaires n'est plus décelable lorsque l'on porte au-delà de 0,75 M la concentration électrolytique compétitive, alors qu'elle demeure intense jusqu'à cette molarité. Il ne peut donc s'agir que d'un polyanion assimilable au dermatan sulfate (sulfate de chondroïtine B).

Les thiazines (azur A et bleu de toluidine) donnent aux granulations décrites une métachromasie violette à pH 6. Au fur et à mesure que l'on abaisse le pH, la densité de la métachromasie diminue, mais sa teinte vire au rose. A pH 2, elle cesse

pratiquement d'être visible.

4)- Il faut rapprocher de ce résultat celui de la biopsie hépatique, réalisée chez le frère.

Les mêmes études histochimiques réalisées par le Docteur MORARD ont donné les conclusions suivantes :

Les dimensions du fragment tissulaire nous ont contraint à limiter les réactions histochimiques et à les orienter en fonction des données fournies par la biopsie cutanée de la soeur.

La structure du parenchyme hépatique est normale. Néanmoins, de nombreux hépatocytes contiennent, en amas ou en réseau plus ou moins diffus, des granulations basophiles. Cette basophilie, nette au fer colloïdal et au bleu Alcian pH 2,6, est moins dense que dans les fibrocytes de la biopsie cutanée. Elle résiste néanmoins à l'hyaluronidase et l'alcianophilie demeure finement perceptible lorsqu'on la détecte en présence d'une concentration compétitive de 0,7 M de $MgCl_2$.

On est en droit d'assimiler le substrat de cette basophilie à un GAG de type dermatan-sulfate.

V- CONCLUSION

Au terme de ces études, le Docteur MORARD, sur ces seules données histochimiques, estime qu'il est possible de "s'orienter vers le diagnostic clinique d'une dystrophie génétique de type Hurler-Hunter (éventuellement Marquio)".

Il s'appuie pour cela sur les observations de DORFMAN de Chicago qui, lors du dernier symposium de l'OTAN sur les glycosaminoglycanes (42), a montré de nombreuses biopsies cutanées d'enfants atteints de Hurler-Hunter et présentant la même accumulation,

qu'il considère comme spécifique.

Cette affirmation, venant s'ajouter aux orientations cliniques et à l'excrétion urinaire de Dermatan sulfate, permet de classer définitivement nos observations dans le cadre des mucopolysaccharidoses.

Il reste, en revanche, beaucoup plus difficile, de les identifier à l'un des types classiquement décrits.

Il ne peut, bien sûr, pas s'agir d'un type II de Hunter de transmission récessive liée au sexe, du fait de l'atteinte de la petite fille.

On peut difficilement penser à un type IV de Morquio, en raison du manque de lésions squelettiques grossières, ou à un type III de San Filippo, devant la relative discrétion de l'atteinte psychomotrice et l'absence d'héparan sulfaturie.

La survenue précoce élimine un type V.

Le type VI de Maroteaux-Lamy pourrait se discuter, si on admet que l'âge jeune des enfants explique un nanisme et des anomalies squelettiques encore discrets.

En fait, c'est peut-être avec un type I de Hurler qu'on est le plus tenté de faire un rapprochement. Mais il faut supposer une forme très atypique comportant un minimum de signes dysmorphiques et viscéraux et une prédominance tout à fait inhabituelle des signes cutanés.

Le caractère original de ces observations réside dans la caractérisation d'un désordre métabolique grâce à une étude de la peau.

Cela va bien dans le sens des récentes découvertes réalisées par l'étude des fibroblastes cutanés et le rôle de ces techniques dans la compréhension générale des mucopolysaccharidoses.

C h a p i t r e V I

APPORT DES TECHNIQUES D'ÉTUDE DES FIBROBLASTES CUTANÉS DANS LA COMPREHENSION GÉNÉRALE DES MUCOPOLYSACCHARIDES

L'étude des fibroblastes cutanés en culture permet d'apporter des précisions sur la nature et le type des mucopolysaccharidoses.

L'objectif est la reproduction in vitro d'une anomalie morphologique du fibroblaste en rapport avec un désordre héréditaire.

I- HISTORIQUE

En 1960, KROOTH et WEINBERG avaient déjà montré que les cultures de fibroblastes pouvaient refléter le déficit enzymatique de la galactosémie.

Mais c'est en 1966 que DANES et BARNES (32), selon l'expression de Mc KUSICK, "ouvrent une ère nouvelle dans l'étude des mucopolysaccharidoses" en cultivant des fibroblastes à partir de la peau de malades atteints d'un syndrome de Hurler ou de Hunter et en y retrouvant des granules métachromatiques.

La même année, MALATON et DORFMAN (97) constatent dans les mêmes conditions la présence de granules métachromatiques dans 100 % des cas, alors qu'une étude d'Alexander BEARN, faite au Cornell Medical Center, et portant sur 192 sujets normaux, ne montrait une métachromasie que dans 6 % des cas.

MUCOPOLYSACCHARIDES INTRACELLULAIRES DANS LES CULTURES DE FIBROBLASTES HUMAINS,

D'APRES MATALON et DORFMAN

(Amer. J. Med., Nov. 1969)

MALADIE	μPS TOTAUX	ACIDE HYALURONIQUE en %	DERMATAN SULFATE en %	CHONDROITINE 4 et 6 SULFATE en %
Sujet normal	0,6	68	16	16
Hurler	55	22	73	5
Hunter	6,5	23	67	10
San Filippo	3,3	45	48	7
Morquio	3,0	62	27	11
"Hurler variant"	5,5	25	66	9
Hurler hétérozygote	1,2	45	43	12
Hunter	2,0	51	35	14
San Filippo	1,2	43	45	12
Fibrose kystique du pancréas	1,2	68	19	13
Marfan	4,8	92	2	6
Idiotie amaurotique tardive	3,8	40	12	18
Krabbe	4,8	84	10	6

Bien plus, MATALON et DORFMAN apportent la preuve, par extraction et isolement chimique direct, d'une accumulation de Dermatan Sulfate dans la peau des malades : les fibroblastes cultivés à partir de la peau des sujets atteints de maladie de Hurler contiennent environ dix fois plus de mucopolysaccharides que ceux issus de sujets témoins (Cf. tableau).

La métachromasie cellulaire reflète donc bien l'altération métabolique des mucopolysaccharides, et SCHAFER, en 1968, a montré que l'addition d'acide ascorbique aux cultures activait la rétention sélective des mucopolysaccharides sulfatés.

II- CES DECOUVERTES APPORTENT UN ECLAIRAGE NOUVEAU SUR LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES.

1)- Précisions sur la transmission et le caractère héréditaire de la maladie.

= En 1967, DANES et BARNES, étudiant 6 familles de Hurlériens, démontrent que le phénomène de métachromasie constaté dans les cellules des malades pouvait l'être également chez leurs parents apparemment sains. Ils en concluent qu'il y a métachromasie chez des porteurs de la tare hétérozygote.

Ainsi, dans deux familles, ils ont poursuivi le gène anormal sur deux générations non cliniquement affectées.

Ces constatations rejoignent bien la notion connue d'un désordre autosomique récessif.

= Ces mêmes auteurs ont également étudié trois familles de sujets atteints de syndrome de Hunter et ont bien montré le caractère lié au chromosome X de la tare ; en effet, les fibroblastes cultivés à partir de la peau des pères ne donnaient pas lieu à la métachromasie, alors que dans les cultures provenant de la peau des mères hétérozygotes on trouvait à la fois des cellules métachromatiques

et des cellules non métachromatiques, ce qui traduisait bien l'existence de deux séries de clones cellulaires.

On conçoit l'intérêt de ces découvertes dans le dépistage des hétérozygotes (soeur ou tante d'un malade, par exemple).

Il semble bien que les cultures de fibroblastes puissent apporter une réponse, à condition qu'elles soient faites à partir de prélèvements effectués dans plusieurs zones que LAMY, FREZAL et MAROTEAUX estiment devoir être au moins de quatre ou cinq.

2)- Données sur la nature du trouble métabolique en cause et sur sa pathogénie.

L'accumulation cellulaire des mucopolysaccharides peut, en effet, être liée :

- soit à une altération héréditaire du tissu mésenchymateux avec augmentation de la fixation des mucopolysaccharides,

- soit à un défaut enzymatique dans la dégradation des mucopolysaccharides.

MATALON et DORFMAN (1968) ont fait une étude de la localisation du dermatan sulfate sur les fibroblastes en utilisant le $^{35}\text{SO}_4$ -(98).

En suivant le marquage des cellules, ils ont constaté que la radio-activité se concentrait d'abord de la même manière dans les cellules normales et hurlériennes.

Mais, par la suite, alors que, dans les cellules normales, le taux restait constant, dans les cellules hurlériennes il continuait à monter linéairement. De même, la baisse de la radio-activité intra-cellulaire était beaucoup plus tardive et plus lente.

Ces mêmes auteurs, avec le $^{35}\text{SO}_4$ -, ont montré

que si on mettait en culture à la fois des cellules normales et des cellules hurlériennes, il ne se produisait pas d'accumulation notable de radio-activité intra-cellulaire. Ils en conclurent que le déficit métabolique de la cellule hurlérienne pouvait être corrigé par un facteur libéré dans le milieu.

Enfin, HERS et VAN HOOFF (56, 143, 144) émettent l'idée qu'il s'agit d'une maladie lysosomiale congénitale caractérisée par l'absence d'une des hydrolases acides des lysosomes nécessaires à la dégradation des mucopolysaccharides.

Ils entreprennent d'abord une étude systématique de l'activité d'une série d'hydrolases acides dans le foie des malades hurlériens, et dans la plupart des cas ils trouvent une diminution très importante ($< 20\%$ de la normale) de la galactosidase avec augmentation de l'activité de nombreuses hydrolases acides.

Ils feront ensuite des constatations identiques au niveau de la peau. Ils en déduisent que, dans le fibroblaste, le Dermatan sulfate est normalement dégradé par un mécanisme dépendant de l'action initiale d'une endogalactosidase et que le manque de celle-ci entraîne l'accumulation dans les vacuoles du complexe protéine - mucopolysaccharide.

On sait, en effet, qu'à l'état normal les mucopolysaccharides sont concentrés dans une vacuole dite de phagocytose, dans laquelle viennent se déverser les lysosomes et où l'enzyme hydrolytique agit, la vacuole prenant le nom de lysosome secondaire.

Cela explique pourquoi la localisation intravacuolaire des dépôts est une caractéristique importante des maladies lysosomiales.

D'ailleurs, le microscope électronique révèle bien la présence de ces vacuoles remplies du résidu non digéré et la disparition des lysosomes normaux.

Cette théorie lysosomiale permet d'expliquer

le caractère généralisé à tous les tissus du trouble métabolique : les hydrolases acides sont souvent les mêmes d'un tissu à l'autre.

De même, on conçoit le caractère progressif de l'apparition des troubles au fur et à mesure de l'accumulation intra-vacuolaire : les symptômes apparaissent au bout d'une durée variable, lorsque l'hyper-trophie lysosomiale cesse d'être tolérée par les tissus : soit par trouble mécanique lié à la présence de très grandes vacuoles, soit par éclatement des vacuoles avec déversement des enzymes lysosomiales dans le cytoplasme, soit par trouble fonctionnel des lysosomes.

Ainsi, HERS et VAN HOOFF ont-ils pu proposer une nouvelle et provisoire classification des mucopolysaccharidoses, basée non plus sur des critères cliniques et biochimiques, mais sur l'activité des enzymes lysosomiales et sur l'aspect du foie en microscopie électronique.

- Dans la majorité des cas, il y a une réduction importante de l'activité de la bêta-galactosidase dans le foie, la peau et le cerveau.

Ces formes sont dites "Gal -".

- Dans de rares cas, au contraire, l'activité de cette enzyme est trouvée très augmentée avec, en outre, une ultrastructure particulière du foie.

Ces formes sont dites "Gal +".

III- Il faut cependant signaler que MATALON et DOREMAN ont pu mettre en évidence une accumulation anormale de mucopolysaccharides dans les fibroblastes cutanés au cours d'un certain nombre d'autres affections telles que :

- la fibrose kystique du pancréas,
- les hyperlipémies et hypercarotinémiés,
- la maladie de Jacob Creutzfeld,
- l'épidermolyse bulleuse,

- la sclérodermie, le rachitisme, etc...

Remarquons que, parfois, un seul cas a été décrit et qu'il faut envisager la possibilité d'une coïncidence avec une forme inapparente de mucopolysaccharidose chez un porteur de la tare hétérozygote.

Plus intéressante, nous l'avons déjà signalé, est la constatation d'une telle surcharge au cours de diverses sphingolipidoses :

- maladie de Falry,
 - maladie de Gaucher,
 - leucodystrophie de Krabbe, etc...
-

Chapitre VII

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I- LES MASTOCYTOSES CUTANÉES.

Ce diagnostic a été en premier évoqué sur l'aspect des manifestations cutanées.

1)- En faveur de ce diagnostic plaident :

- Le caractère familial.

- Le début précoce au cours du premier mois.
RAZAFINT-SALAMA, dans sa thèse, en 1967, portant sur 43 enfants, en signale 7 atteints de mastocytose dès la naissance et 13 au cours du premier mois.

- L'extension progressive mais rapide de l'éruption.

- Le type de cette éruption. Il peut s'apparenter à la forme dite "urticaire pigmentaire" dans la classification de DEGOS.

Elle donne, en effet, des éléments cutanés maculaires ou papuleux de couleur rosée ou fauve, évoluant secondairement vers une tache pigmentaire brune. Ils sont de taille variable : de quelques millimètres à plusieurs centimètres lorsqu'ils sont confluents. Ils siègent en n'importe quel point du corps. Leur nombre est très variable, de quelques-uns à une multitude, donnant alors le classique aspect de "beau de léopard". Ils évoluent par poussées suc-

cessives pendant quelques mois ou années.

2)- Mais sur le seul aspect dermatologique, un certain nombre de points apparaissent discordants.

- L'aspect très polymorphe des lésions. En particulier, chez la petite fille, où des éléments maculeux ou papuleux voisinent avec d'autres plus saillants, en cocarde ou en traînées, dessinant des images variées.

- L'infiltration cutanée associée, bien visible au niveau du visage.

- Surtout l'absence de signe de Darier.

Il consiste en une turgescence urticarienne provoquée par la friction ou la pression des éléments cutanés. Souvent associé à un dermographisme et à du prurit, il est considéré comme pathognomonique de la présence d'histamine mastocytaire dans le revêtement cutané et constaté de façon quasi constante dans les mastocytoses. Les modifications cutanées sont liées à la décharge d'histamine dans le courant circulatoire. Celle-ci est souvent responsable également de manifestations d'ordre général : agitations, lipothymie et surtout le classique flush érythémateux.

Ces phénomènes sont, en principe, reproductibles par injection d'histamine ou de substances histamino-libératrices.

Rien de tout cela n'a été observé chez nos enfants, car les petites modifications constatées chez Sylvie, après administration orale de bananes, sont d'interprétation malaisée.

3)- Mais, en fait, le point essentiel est de savoir si les anomalies morphologiques et viscérales qui, dans nos observations, sont associées aux manifestations dermatologiques, sont compatibles avec une mastocytose cutanée.

- L'hépatosplénomégalie et les lésions osseuses peuvent, certes, être observées, mais seulement dans le cadre des formes généralisées, systémiques de mastocytose : il s'agit alors de la réticulose à mastocytes de Degos, parfois de caractère franchement malin avec envahissement de la moelle et même du sang périphérique. C'est une véritable leucémie à mastocytes : "Systemic Mast Cells Disease" de Mutter.

Quant aux anomalies osseuses, elles sont habituellement à type d'ostéolyse ou d'ostéo-condensation diffuse, ou en plaques. Néanmoins, on a décrit des épaississements de la corticale avec rétrécissement de la lumière médullaire dont on pourrait rapprocher l'augmentation du rapport cortico-diaphysaire (toujours supérieur à 0,50) constaté chez l'un de nos enfants.

- Mais tout à fait incompatibles avec une mastocytose sont la majorité des symptômes d'accompagnement qui font la particularité de ces observations, qu'il s'agisse de la dysmorphie faciale et des limitations articulaires ou du syndrome neurologique avec débilité mentale.

4)- Aussi, cliniquement, paraît-il possible d'éliminer le diagnostic de mastocytose que les données biologiques rejettent également.

- L'hémogramme : il ne montre ni thrombocytonie, ni hyperleucocytose, ni présence de mastocytes dans la moelle ou le sang périphérique. Il y a bien, chez les deux enfants, une anémie, comme cela est certes fréquent dans les mastocytoses, mais ce signe isolé est beaucoup trop banal.

- La crase sanguine : aucun trouble n'est constaté, tant spontanément qu'après friction des éléments cutanés. Il faut dire que, de toute façon, les perturbations liées à l'existence d'héparine mastocytaire circulante sont exceptionnelles.

- L'étude du métabolisme de l'histamine qui,

dans les mastocytoses, montre une histaminémie parfois élevée et une histaminurie presque toujours franchement augmentée, n'a pu être pratiquée ici.

- Le métabolisme de la sérotonine : Il a été étudié et on a trouvé un taux de sérotonine et de 5 H.I.A.A. normal dans les urines des deux enfants.

- L'existence d'un trouble de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides.

Cette constatation ne permet pas d'éliminer une mastocytose, car certains auteurs ont décrit une excrétion anormale de mucopolysaccharides au cours de cette affection.

Aussi, ASLOE-HANSEN (4), chez un enfant d'un an porteur d'une mastocytose bulleuse, met en évidence une très importante élimination d'acide hyaluronique. De même, chez un homme de 51 ans atteint d'une mastocytose cutanée typique depuis 5 ou 6 mois, il constate une excrétion très augmentée à la fois d'acide hyaluronique et de chondroïtine sulfate B.

JAMES et ZIMMER se sont intéressés tout particulièrement à la recherche d'une élimination d'héparine. Pour cela, ils ont étudié 13 enfants de 10 mois à 8 ans et demi atteints de divers types de mastocytose et arrivent à la conclusion que l'élimination urinaire globale des mucopolysaccharides par 24 heures est de 0,1 à 6 mg, soit une moyenne de 2,6 mg, sensiblement normale par rapport à un groupe témoin.

En revanche, JACKSON et coll., en 1961, disent n'avoir trouvé, dans les urines des sujets présentant une mastocytose, aucun composant ayant une mobilité électrophorétique proche de l'héparine.

5)- L'histologie.

Au début, dans un contexte clinique évocateur, la découverte dans le derme d'un infiltrat cellulaire

bigarré contenant de nombreux mastocytes a pu faire évoquer un diagnostic de mastocytose.

Mais très vite, outre les discordances cliniques, on se rend compte que ces éléments mastocytaires sont "en nombre plus élevé que normalement au sein des infiltrats, mais insuffisant pour affirmer une mastocytose".

De plus, nous avons vu les difficultés qui peuvent surgir dans la différenciation de la "mast cell" et de la "Gorgoyl cell" : l'une et l'autre se présentent comme une grande cellule de la profondeur du derme contenant des vacuoles qui refoulent le noyau et qui sont remplies de granulations métachromatiques avec divers colorants. Mais ce sont des techniques histochimiques très fines, qui ont permis d'affirmer que ces granulations contenaient, non de l'héparine, mais des mucopolysaccharides de type chondroïtine sulfate.

6)- En conclusion :

Il ne s'agit pas d'une mastocytose cutanée.

II- RAPIDEMENT, DE MEME, SONT ELIMINEES UN CERTAIN NOMBRE D'AFFECTIONS DERMATOLOGIQUES.

Elles ne peuvent d'ailleurs être évoquées que si on considère seulement les manifestations cutanées en faisant abstraction du contexte symptomatique.

1)- Les toxidermies.

- L'aspect dermatologique est, à vrai dire, assez différent.

Les bromides végétantes forment des tubérosités molles, rouges ou violacées, bien limitées. Elles siègent avec prédilection sur le visage et les membres supérieurs. Elles s'observent essentiellement chez le nourrisson et le jeune enfant et évoluent

de façon chronique après une rapide extension initiale.

Les plaques érythémato-pigmentées de Brocq sont des taches brunâtres ou noires, bien limitées, parfois assez étendues, uniques ou multiples, sans ordre ni localisation particuliers. Elles persistent des semaines ou des mois sans se modifier, mais subissent des poussées congestives au cours desquelles elles deviennent rouges, saillantes, avec souvent un prurit intense. Les poussées correspondent à l'influence du corps nocif qui est le plus souvent du groupe antipyrine ou pyramidon, ou phénol-phthaléine.

- L'image histologique : Elle est dominée par un infiltrat dermique généralement polymorphe qui peut être riche en éosinophiles et comporter des altérations vasculaires de nécrose fibrinoïde, ainsi que des images de caryorexie et de pycnose.

Dans nos deux cas, c'est l'histologie qui, découvrant dans le derme, au niveau d'une lésion thoracique, un infiltrat de polynucléaires souvent pycnotiques avec des vaisseaux parfois aux parois altérées et parfois en dégénérescence fibrinoïde, a fait évoquer le diagnostic de toxidermie.

- Mais il apparaît facile de le réfuter.

Les manifestations dermatologiques de nos enfants sont tout de même très différentes.

Les orientations histologiques ne sont retrouvées que sur une seule biopsie, alors que de nombreuses ont été pratiquées en des régions différentes.

Surtout manque l'argument anamnestique capital : aucun toxique n'a pu être incriminé, alors que la survenue précoce des lésions dans les premières semaines de la vie en rendait la recherche assez facile.

2)- L'incontinentia pigmenti
ou maladie de Block et Sulzberger
à son stade inflammatoire.

C'est une affection de caractère familial.

Elle débute dès la naissance ou dans les premières semaines de la vie.

Elle se traduit alors par une éruption d'éléments érythémateux, parfois vésiculeux ou bulleux, de couleur rouge foncé, alors que l'état général est conservé.

Elle peut comporter des lésions associées touchant exclusivement les dérivés de l'ectoderme : les phanères avec alopecie et malformations dentaires, l'oeil sous forme de pseudo-gliome de la rétine, et surtout le système nerveux avec possibilité de microcéphalie, de convulsions et de retard psychomoteur.

Mais le tableau d'ensemble reste très différent de nos cas par son allure évolutive, puisque, au stade inflammatoire initial, fait suite un stade verruco-lichénoïde où les éléments prennent une disposition en traînée et où apparaît une tendance pigmentaire. Puis c'est le stade de déclin où ne persistent que des taches brunâtres disséminées sur tout le corps en "éclaboussures" ou en jet d'eau.

D'autre part, l'aspect histologique est très particulier, dominé par la présence de dépôts de pigments dans le derme.

3)- Enfin, il faut éliminer une hémato dermie.

-- Non dans une forme aiguë type leucémie cutanée ou maladie de Letterer-Siwe.

Les manifestations cutanées s'intègrent, en effet, dans un contexte de haute gravité avec atteinte multi-viscérale et envahissement médullaire.

- Mais dans le cadre de réticuloses cutanées.

Elles peuvent prendre des aspects très polymorphes, s'associer à des adénopathies et revêtir des types anatomo-cliniques évolutifs très divers, allant de formes hyperplasiques simples à des aspects franchement malins.

Mais si l'histologie est dominée par un infiltrat dermique dense, il est remarquable par son caractère homogène et surtout monomorphe constitué de la prolifération de cellules appartenant toutes à la lignée réticulo-histocytaire.

III- LES SPHINGOLIPIDOSES.

L'association aux signes dermatologiques d'une hépato-splénomégalie et d'une atteinte neurologique avec débilité mentale peut faire discuter les sphingolipidoses comportant des manifestations cutanées.

Rappelons que les sphingo-lipidoses se définissent comme des dyslipoidoses sans anomalie des lipides circulants, mais avec accumulation cellulaire et tissulaire de matériel lipidique.

On insiste actuellement beaucoup sur leur étroite parenté avec les mucopolysaccharidoses.

1)- La maladie de Gaucher (cérébrosidose).

- Elle comporte certes une hépato-splénomégalie qui peut être très précoce (dès le premier mois), une atteinte osseuse à type de déminéralisation diffuse et des lésions cutanées.

- Mais ces lésions cutanées se traduisent par une pigmentation brun jaunâtre ou grisâtre avec une peau lisse et atrophique : elles prédominent sur les zones découvertes, la face et les mains surtout, et respectent les muqueuses.

Surtout, elles s'observent essentiellement

dans la forme chronique dont le début, insidieux, survient à un âge très variable, seulement dans un tiers des cas, pendant l'enfance et exceptionnellement chez les enfants très jeunes. Elles sont en revanche très rares, dans la forme aiguë du nourrisson avec graves troubles neurologiques.

- Enfin, la maladie de Gaucher comporte aussi le plus souvent une atteinte broncho-pulmonaire : broncho-pneumopathies répétées et images radiologiques micro-nodulaires ou réticulées.

- Elle s'individualise encore par ses caractéristiques biochimiques : élévation sérique des phosphatases acides avec diminution de l'activité de la cérébrosidase dans les leucocytes ;

et histologiques : présence de cellules de Gaucher dans la moelle et le foie, accumulation viscérale de cérébroside.

2)- La maladie de Fabry (autre cérébrosidose).

- Comporte bien des manifestations cutanées réalisant l'angiokératose de Fabry.

Il s'agit de lésions légèrement papuleuses, de teinte rouge sombre, de 1 à 5 mm de diamètre, indolores, non prurigineuses. Elles ne s'effacent pas à la pression et peuvent se recouvrir d'une squame kératosique.

Mais, là encore, la dermatose débute le plus souvent tard (entre 5 et 18 ans) et reste d'abord localisée entre l'ombilic et les genoux, les lésions se groupant en nappes denses péri-ombilicales, génitales et fessières. Puis elle s'étend progressivement jusqu'aux extrémités, mais respecte en général la face.

- Surtout, l'atteinte cutanée s'intègre dans un cadre bien particulier :

L'affection frappe essentiellement le sexe masculin et évolue en trois phases : la période dite

des crises seule répond à l'enfance et encore le plus souvent à la deuxième enfance ou à l'adolescence et elle est dominée par des troubles acroparesthésiques paroxystiques et des grandes crises fébriles et algiques. Elle est suivie de la phase dite de "quiescence", mais seulement vers la troisième décade de la vie, précédant la période "des complications".

-- Enfin, l'histologie confirme la surcharge en céramide-trihexoside.

LOEB a suggéré qu'il pouvait exister une surcharge associée en mucopolysaccharides (83).

3)- La maladie de Neiman-Pick : sphingomyélinose.

-- Elle comporte, comme nos observations :

- des manifestations cutanées dans sa forme infantile à évolution rapide : il ne s'agit que d'une pigmentation cutané-muqueuse anormale pseudo-addisonienne, surtout visible au niveau du visage et des extrémités et parfois associée à des xanthomes.

- des anomalies morphologiques du visage : traits grossiers, front proéminent, ensellure nasale, infiltration des paupières, saillie des globes oculaires et hypertélorisme, le tout réalisant le faciès dit "de batracien".

- un syndrome pyramidal bilatéral avec détérioration psychomotrice progressive et souvent cécité.

-- Mais cette affection s'individualise par :

- l'existence d'une tache rouge cerise au fond d'oeil ;

- la présence de lymphocytes vacuolés dans le sang périphérique et de cellules spumeuses de Pick dans la moelle ;

- une accumulation de sphingolipides dans les viscères, comme on peut le constater à la biopsie hépatique ;

• enfin, un déficit en sphingomyélinase objectivé par KAMPINE et BRANDY en 1967.

- Il faut signaler que LAMPERT et TELLER, en 1967, dans une forme aiguë et dans une forme chronique de sphingomyélinase, ont mis en évidence une élimination urinaire excessive de mucopolysaccharides acides avec diminution de chondroïtine sulfate A et augmentation du Dermatan Sulfate.

4)- La gangliosidose généralisée à GM₁
ou maladie de Norman-Landing.

Cette affection est encore appelée pseudo-Hurler, car elle débute dès le premier semestre de la vie et évolue rapidement.

Elle a une symptomatologie associant une atteinte multi-viscérale et des signes cérébraux sévères, une infiltration cutané-muqueuse et des anomalies morphologiques et squelettiques évoquant un gargoylisme. Les traits sont grossiers avec bouffissure des paupières, ensellure nasale, hypertélorisme et macroglossie.

On observe un aspect boudiné des extrémités et une limitation du jeu des grosses articulations.

Radiologiquement, il existe surtout des anomalies vertébrales avec déformation en éperon du bord antérieur du corps des dernières dorsales ou des premières lombaires entraînant une gibbosité.

Mais on trouve parfois également un élargissement en palette de l'extrémité antérieure des côtes, des malformations des ailes iliaques et une ostéoporose généralisée des os longs avec déformation métaphysaire.

- Mais cette gangliosidose comporte peu de lésions tégumentaires : eczéma de la face, taches bleutées, toutes manifestations qui paraissent peu spécifiques.

- Par ailleurs, elle s'accompagne très fréquemment d'une amaurose avec une inconstante tache rouge cerise au fond d'oeil.

Le laboratoire permet de mettre en évidence la présence de lymphocytes vacuolés et de cellules spumeuses dans la moelle et l'absence d'élimination urinaire anormale de mucopolysaccharides.

Mais l'étude histologique d'un fragment de biopsie hépatique ou splénique montre une double surcharge en gangliosides et mucopolysaccharides.

- Enfin, l'enzymologie montre qu'il s'agit ici d'un déficit complet en bêta-galactosidase (celui-ci n'est qu'incomplet dans le Hurler).

5)- La leuco-dystrophie de Krabbe : cérébro-sulfatidose.

- C'est une affection de profil clinique très différent : elle débute précocement, mais évolue en 6 à 12 mois. Elle donne une débilité profonde avec des spasmes toniques.

On peut mettre en évidence une hyperalbuminorachie, une diminution de la vitesse de la conduction et un déficit cérébroside sulfo-transférase.

- Mais on a décrit des formes associées à une mucopolysaccharidose, parfois sous le nom de maladie d'Austin. Le tableau comporte alors au plus une morphologie particulière et une excrétion urinaire pathologique d'Héparan et de Dermatan sulfate.

Nous avons déjà cité un cas rapporté par THIEFFRY et LYON (128), où les signes squelettiques et hématologiques étaient très caractéristiques d'un Hurler et où coexistait une élimination anormale des mucopolysaccharides (58 mg par litre en grande majorité constitués d'Héparan et de Dermatan sulfate) et de sulfatides avec diminution de la vitesse de conduction nerveuse.

6)- Au même titre que ces sphingolipidoses,
quelques affections voisines pourraient être évoquées:

= Les Mannosidoses :

Elles donnent une dysmorphie de même type que le gargoylisme, avec retard psychomoteur et hépatosplénomégalie.

On y retrouve aussi des lymphocytes vacuolés et des cellules de surcharge dans la moelle, et on a pu y observer une élimination augmentée de mucopolysaccharides chez un enfant de 2 ans et demi.

Mais cette affection, si elle en est voisine, diffère des mucopolysaccharidoses dans leurs formes connues, par des critères histologiques et histochimiques : il s'agit d'un trouble du métabolisme des substances contenant du mannose, c'est-à-dire probablement de la plupart des glycoprotéines.

= Les Mucolipidoses de type 1 et 2 (95-96) :

Ce sont des affections elles aussi très voisines par leurs manifestations cliniques, hématologiques, leurs anomalies squelettiques dominées par une déminéralisation de l'ensemble du squelette. Mais on n'y observe pas d'élimination urinaire anormale de mucopolysaccharides et les études cyto-chimiques faites sur les fibroblastes à partir d'une biopsie cutanée mettent en évidence des granulations ne donnent pas de métachromasie avec le bleu de toluidine.

= Les fucosidoses :

C'est encore une série d'affections pseudo-hurlériennes, mais dans lesquelles le trouble consiste en l'accumulation d'une penthose : le fucose, par déficit en alpha L fucosidase.

Ainsi, en 1967, DURAND (47) a publié l'observation de deux frères présentant des signes neurologiques dégénératifs sévères avec accumulation dans le foie de fucose, mais aussi de mucopolysaccharides.

LOEB, chez l'un de leurs cousins, qui avait une symptomatologie identique, a constaté la même absence d'alpha L fucosidase dans le foie et le cerveau. Chez ce malade, une culture de fibroblastes a pu être faite et n'a pas révélé de granulations métachromatiques.

IV- LA LIPOGRANULOMATOSE DE FARBER ou CERAMIDOSE.

C'est une affection rare, décrite en 1957 par FARBER (49) sur 3 cas, précisée par l'étude de RAMPINI et CLAUSEN en 1967 (114) et récemment reprise par MOSER à l'occasion du 10ème cas (100).

1)- Un certain nombre de points permettent de l'évoquer ici :

- Elle débute précocement, dès les premières semaines, mais souvent par des troubles digestifs.

- Dans les premiers mois, apparaissent les signes caractéristiques.

1- Des signes articulaires : Il s'agit de gonflements douloureux mais non inflammatoires, avec limitation des mouvements, contracture et parfois subluxation.

Ils intéressent essentiellement les doigts, les coudes et les genoux, mais peuvent atteindre toutes les articulations. Ils sont associés à des oedèmes douloureux des extrémités.

2- Une hépato-splénomégalie.

3- Des signes neurologiques : hypotonie, abolition des réflexes ostéo-tendineux et évolution vers une paraplégie flasque progressive.

4- Atteinte des cordes vocales : elle entraîne enrrouement, puis aphonie.

- C'est un peu plus tard (4e-5e mois) qu'apparaissent les signes cutanés.

Ce sont de petits nodules sous-cutanés de 5 à 8 mm.

Ils se manifestent d'abord au niveau des malléoles, puis des coudes et des genoux. Mais ils siègent également sur l'occiput et, d'une façon générale, aux points de pression. Le tissu cutané est globalement épaissi, tendu, mais non inflammatoire.

- Parfois, on voit se développer des opacités cornéennes et on peut constater une tache rouge cerise au fond d'oeil.

2)- Mais en réalité, cette affection diffère notablement des mucopolysaccharidoses et de nos observations.

= Cliniquement :

Les manifestations cliniques sont tout de même loin d'être identiques. De surcroît, apparaissent rapidement des signes cardiaques et pulmonaires qui aboutissent à une insuffisance cardiaque progressive.

Mais les particularités de la maladie de Farber sont surtout d'ordre évolutif : en quelques mois seulement, l'évolution se fait vers la mort. Le malade, fébrile, git inerte et aphone. Les articulations sont gonflées et bloquées en flexion. L'insuffisance cardio-respiratoire est vite majeure.

Néanmoins, il a été décrit des formes moins sévères : CROCKER, en 1967, a publié le cas d'un enfant de 6 ans apparemment normal en dehors d'une petite atteinte cutanée et articulaire.

= Radiologiquement :

Il n'y a pas d'anomalies squelettiques caractérisées.

= Biologiquement et histologiquement :

Il n'y a pas d'élimination urinaire anormale de mucopolysaccharides.

= L'histologie des lésions cutanées montre qu'il s'agit d'une lipogranulomatose très différente des aspects histologiques observés dans les manifestations cutanées des mucopolysaccharidoses.

= De même, les études histochimiques révèlent un excès de céramide libre dans les viscères (X 60 dans le foie) et dans les nodosités sous-cutanées.

= Mais il y a également une augmentation du taux des mucopolysaccharides dans certains viscères, notamment le foie. En revanche, le taux des mucopolysaccharides a été trouvé normal dans les nodules de la peau.

CONCLUSION

Nous avons eu l'occasion d'étudier, dans le Service du Professeur LAPLANE, le cas de deux enfants, frère et soeur, âgés respectivement de 4 ans et de 5 mois.

L'un et l'autre présentaient une affection très particulière, associant des manifestations cutanées et un syndrome dysmorphique avec anomalies viscérales.

1)- Les manifestations cutanées.

Elles étaient apparues dès les premières semaines de la vie et s'étaient rapidement étendues à tout le corps sans revêtir de topographie spéciale.

D'abord maculo-papules érythémateuses, d'aspect très congestif, elles se surélevaient ensuite, prenaient progressivement une teinte violacée, puis s'estompaient en laissant place à une tache pigmentée brun clair.

Ces éléments, ni douloureux, ni prurigineux, évoluaient par poussées sans fièvre et sans altération apparente de l'état général et se présentaient de façon tout à fait identique dans les deux cas.

Un des premiers diagnostics envisagés, avant même l'hospitalisation, était celui de Mastocytose cutanée dans sa forme dite "urticaire pigmentaire".

Mais sur le seul aspect clinique, certains caractères apparaissaient discordants : grand polymorphisme des lésions, absence d'urtication provoquée. De plus, l'histologie s'avérait d'interprétation délicate et ne permettait pas de conclusion : au sein d'un infiltrat inflammatoire du derme, les mastocytes paraissaient, dans certaines biopsies, en nombre normal, et dans d'autres en nombre trop élevé, mais insuffisamment pour affirmer qu'il s'agissait d'une mastocytose.

2)- Le syndrome dysmorphique et viscéral.

En effet, nous n'étions pas en présence d'une affection purement dermatologique ; les lésions cutanées n'étaient pas isolées et s'intégraient dans un contexte clinique comprenant également :

- un retard psychomoteur et staturo-pondéral,
- un ensemble dysmorphique,
- des signes neurologiques,
- une hépato-splénomégalie.

Ces éléments, tous présents chez le garçon de 4 ans, étaient retrouvés de façon incomplète et à un moindre degré chez la petite soeur.

L'association d'une débilité et d'une hypertension à des signes de surcharge hépatique et splénique fit évoquer, un temps, la possibilité d'une forme de sphingolipidose et tout spécialement de celle comportant des manifestations cutanées, telle la gangliosidose généralisée.

Au même titre furent envisagées d'autres affections rares comme la maladie de Farber.

Mais la dysmorphie faciale particulière avec une grossièreté des traits du visage qui évoquait un gargoylisme, l'aspect massif des extrémités, les limitations articulaires et les anomalies squelettiques orientaient plutôt vers une mucopolysaccharidose.

C'est dans ce sens qu'ont été dirigées les explorations ; c'est ainsi qu'on a pu mettre en évidence une élimination urinaire de mucopolysaccharides quantitativement normale chez la fillette et à la limite supérieure de la normale chez le garçon. Mais chez l'un et l'autre des perturbations d'ordre qualitatif se manifestaient sous forme d'une excrétion notable et pathologique de Dermatan Sulfate.

Ainsi donc se trouvait réuni un faisceau d'arguments en faveur d'une forme particulière de mucopolysaccharidose, mais sans qu'aucun élément formel ne permette de l'affirmer. De surcroît, le tableau clinique était dominé par des manifestations cutanées dont il fallait se demander dans quelle mesure elles pouvaient s'intégrer dans le cadre de ces affections.

A ce propos, nous avons fait une revue des manifestations cutanées décrites dans la littérature au cours des mucopolysaccharidoses.

Nous avons constaté :

1)- qu'elles étaient rares (treize ou quatorze cas), mais anciennement connues, la première description ayant été faite par HUNTER lui-même, dans une de ses observations princeps.

2)- qu'elles revêtaient des aspects cliniques divers, mais qu'on pouvait schématiser en trois groupes :

- lésions maculo-papuleuses, de teinte blanchâtre ou vieil ivoire, légèrement indurées, non inflammatoires ;

- infiltration cutanée en peau d'orange se présentant en placards plus ou moins étendus ;

- épaissement généralisé de la peau, avec troubles de la pigmentation.

3)- qu'elles étaient remarquables par leur topographie intéressant avant tout le dos et la ré-

gion interscapulaire et par leur caractère grossièrement symétrique ;

4)- que leur date de survenue était variable, rarement très précoce, le plus souvent au cours de la première année ;

5)- qu'elles évoluaient de façon chronique pendant des années et pouvaient disparaître ;

6)- qu'elles trouvaient surtout leur unité dans les anomalies histologiques du derme, associant :

- un épaissement oedémateux,
- une dissociation des fibres collagènes par une substance de surcharge,
- et surtout la présence, dans les couches profondes, de volumineuses cellules mononucléées qui ne sont que des fibroblastes hypertrophiés déformés, bourrés de granulations métachromatiques avec divers colorants comme le bleu de toluidine : ces cellules sont assez caractéristiques pour avoir reçu le nom de "Gargoyl Cells".

Les lésions cutanées de nos observations se présentaient de façon sensiblement différente.

Certes, un certain nombre de points permettaient le rapprochement :

1)- l'aspect maculo-papuleux ou papulo-nodulaire de la plupart des éléments,

2)- le caractère globalement épaissi, infiltré de la peau,

3)- la tendance pigmentaire,

4)- la topographie grossièrement symétrique,

5)- la notion d'anomalies gingivo-dentaires associées.

Mais très particulière était la très grande dissémination des éléments et surtout leur caractère fortement congestif, rouge turgescant, ainsi que

cette notion d'un véritable cycle évolutif qui les amenait à une simple tache brunâtre.

Il était, là encore, difficile de conclure; d'autant que l'histologie, montrant, comme nous l'avons vu, un infiltrat bigarré non spécifique, était de peu de secours.

C'est finalement l'histochemie qui a permis d'individualiser ces lésions dermatologiques grâce à des techniques nouvelles et d'une grande précision, réalisées dans le Service du Professeur HALPERN par le Docteur MORARD.

Celui-ci a montré qu'il existait à la partie profonde du derme de grosses cellules conjonctives, d'aspect fibrocytaire, remplies de granulations métachromatiques : elles se présentaient comme des cellules de surcharge bourrées de mucopolysaccharides et paraissaient tout à fait correspondre aux "Gargoy Cells" dont on a souligné la très grande ressemblance avec des mastocytes (ce qui explique vraisemblablement les difficultés du diagnostic histologique).

Poussant plus loin les recherches, on a pu prouver par des méthodes sélectives que l'accumulation de mucopolysaccharides dans le derme était faite de Dermatan Sulfate.

Cela rejoignait les constatations de MALATON et DORFMAN : travaillant en cultures de fibroblastes, ces auteurs ont démontré que les fibroblastes cultivés à partir de la peau de sujets hurlériens contenaient environ dix fois plus de mucopolysaccharides que ceux issus de sujets normaux et qu'il s'agissait en très grande majorité de Dermatan Sulfate.

Dans le cadre de nos observations, une surcharge identique en Dermatan Sulfate a pu être démontrée au niveau des cellules hépatiques chez le garçon.

Ainsi donc était faite la preuve d'un trouble du métabolisme des mucopolysaccharides avec accumulation cutanée et viscérale de Dermatan Sulfate.

Cette affirmation, jointe aux orientations cliniques et à l'excrétion urinaire de Dermatan Sulfate, permet de classer définitivement ces observations dans le cadre des mucopolysaccharidoses.

Le problème demeure, en revanche, très complexe quant à leur identification précise par rapport aux six types connus de mucopolysaccharidoses.

Un certain nombre de points autorisent un rapprochement avec une maladie de Hurler. Mais il faudrait admettre une forme très atypique qui comporterait un minimum de signes squelettiques, l'absence d'opacités cornéennes, d'anomalies hématologiques et d'élimination urinaire d'Hépatan Sulfate, et par contre une prédominance tout à fait inhabituelle des signes cutanés.

Ainsi paraît-il possible de conclure à une forme très particulière de mucopolysaccharidose où sont, au premier plan, la surcharge cutanée en Dermatan Sulfate et sa traduction clinique par une éruption dont la signification est d'ailleurs mal élucidée : réaction allergique ? mécanisme inflammatoire ?

C'est donc une véritable dermatose à mucopolysaccharides s'accompagnant d'un syndrome dysmorphique et viscéral se rapprochant par certains points d'un type I de Hurler.

Ainsi, l'étude de la peau a-t-elle, dans le cas particulier, le très grand intérêt de permettre de classer des lésions dermatologiques assez exceptionnelles en établissant leur lien avec tout un ensemble symptomatique. Celui-ci, s'il évoque une mucopolysaccharidose, mais dans une forme tout à fait atypique, n'a pu, à son tour, n'être clairement individualisé qu'à la lumière des découvertes de l'histochoimie cutanée.

Cela permet d'insister, d'une façon plus générale, sur l'apport des études de la peau, notamment des fibroblastes cutanés, dans la caractérisation et l'étude des mucopolysaccharidoses.

En effet, les cultures de fibroblastes permettent de disposer d'un important matériel d'étude, depuis que DANES et BARNES ont découvert qu'on obtenait in vitro la reproduction des anomalies morphologiques constatées dans les cellules des malades.

On a vu qu'il y avait là une possibilité de dépister des porteurs de la tare hétérozygote.

Mais surtout, on conçoit l'intérêt de cette éventualité d'étude théoriquement illimitée sur des fibroblastes pathologiques, pour la compréhension du trouble métabolique en cause et la réalisation des recherches enzymologiques.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Université de Paris,
R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine Saint-Antoine,

Pr. LOYGUE

Le Président
de la thèse,
R. LAPLANE

Chapitre IX

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ALDERT - Konstitutionnell bedingte Granulatuswerandernuger der leucocyten und knochenverauderungen.- Schw. Med. Wschr., 80, 1095, 1950.
- 2- ALIBERT - Une forme atypique de Gargoylisme.- Thèse Paris, 1966.
- 3- ANDERSONN and TANDLERGS O.- Lipochondrodystrophy (Gargoylism) with specific cutaneous deposits.- Acta paediat. 41, 161, 1952.
- 4- ASBOE - HANSEN G.- Bullous diffuse Mastocytosis with urinary hyaluronate excretion.- Actis Dermatovenes, 42, 211, 1962.
- 5- ASBOE-HANSEN G.- Mastocytosis with urinary excretion of Mucopolysaccharides.- Am. J. Med., 36, 144-150, 1964.
- 6- AUWARD - Dystocis Multiplex.- Arch. Pediat., 78, 144, 1961.
- 7- BADGUAL - Les Mucopolysaccharidoses.- Pres. Méd., 74, N° 55, 2835-36, Décembre 1966.
- 8- BAMATTER A.- Le gargoylisme : une dystrophie métabolique.- Ann. Nestlé, 23, 3, 1956.
- 9- BAMATTER, LAMY M.- Etude génétique d'une famille avec 6 cas de gargoylisme dans trois généra-

tions successives.- Probl. ad. ophtal. Basel,
S. Karger, Ed., 1957, T. II, 597.

- 10- BAMATTER - Sphingolipidoses et Mucopolysacchari-
doses (recherches récentes).- Méd. et Hyg., 27,
n° 888, 1153-1154, 15 Oct. 1969.
- 11- BAZELIER R.- Du syndrome de Hurler.- Thèse Tou-
louse, 1950.
- 12- BEARN A.G.- Préambules du Symposium sur les Mucopolysaccharidoses.- Am. J. Med., Nov. 1969,
N° 5.
- 13- BERNI, CANANI, PINTO, CAPASSO - CPC test dans le
diagnostic des Mucopolysaccharidoses.
- 14- BERRY K. and SPINAGER J.- J. Lab. Clin. Med., 55,
136, 1960.
- 15- BINDSCHIDLER - Polydystrophie du type Hurler chez
un frère et une sœur.- Bull. Soc. Pédiatrie,
Paris, 36, 1938.
- 16- BOISSIERE - Mucopolysaccharidoses et sphingoli-
pidoses.- Concours Méd., 92, N° 4, 808-811,
Janv. 1970.
- 17- BRANTE C.- Gargoylisme à Mucopolysaccharidosis.-
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 4-43-1952.
- 18- BROWN D.H.- Tissue storage of Mucopolysacchari-
des in Hurler. Pfaundler disease.- Proc. Nat.
Acad. Sc. 43, 783, 1957.
- 19- BRUZIER V., CASTAIGNE A., LAZORTHES A. et ANSELEM
A.- Contribution à l'étude pharmacologique et
clinique des Mucopolysaccharidoses.- Praxis,
Oct. 1965, 53, N° 40, 1338-1340.
- 20- CAFFEY S.- Hurler's syndrome. (Gargoylism,
dyostosis multiplex lipochondrodystrophy) in
text book of Pediatrics, p. 361.

- 21- CANANI M.B.- Etio-pathogénèse des mucopolysaccharidoses.- *Pediatrics*, Juil.-Août 1967, 75, N°4, 541-560.
- 22- CARTER Charles H.- Tests communément utilisés dans la détection du Hurler.- *J. of Pediatrics*, Août 1968.
- 23- CHAIMBAULT - Contribution à l'étude du Gargoylisme.- Thèse 1959, Paris, N° 79.
- 24- CHAPUIS-PERRIN - Les anomalies hématologiques de la Maladie de Hurler.- Thèse Paris, N° 830, 1961.
- 25- CHRISTIAENS, WALBAUM P., FARRIAUX J.L., OUVELER R.- Maladie de Hurler chez un nourrisson. Etude cytologique et biochimique.- *Péd.* 19, 231, 1964.
- 26- CLAUSEN - Urinary excretion of Mucopolysaccharides normals and pathologic.- *Int. Copenhagen congress of the scientific study of Mental retardation.*
- 27- CLAUSEN J., DYGGVE H.V. et MELCHIOR J.C.- Mucopolysaccharidosis. Paper electrophoretic and infra red analysis of the urine in gargoylism and Morquio Ulrich's disease.- *Arch. Dis. Child.* 38, N° 200, 364-374; Août 1963.
- 28- COLE N.H., IRVING R.C., LUND H.Z., MERIER R.D. and SCHNEIDER R.W.- Gargoylism with cutaneous manifestations.- *Arch. Derm. Siph.* 66, 371, 1952.
- 29- CRAIG - Gargoylism in a twin brother and sister. - *Arch. dis. Child.* 29, 203, 1954.
- 30- CRAIG - A variant of Hurler.- *Arch. Dis. Child.* 98, 577, 1959.
- 31- DANES B.S. et BEARN A.G.- Hurler's syndrom. A

genetic study in cells culture.- J. Expert.
Med. 123, 1, 1966.

- 32- DANES B.S. et BEARN A.G.- Métachromasie cellulaire : un marqueur génétique pour l'étude des mucopolysaccharidoses.- Lancet, 4 Fév. 1967, N° 7484, 745-747.
- 33- DANES B.S. et GROSSMAN H.- Bone dysplasia including Morquio's syndrom studied on skin fibroblasts culture.- Am. J. Med., Nov. 1969, 47, N° 5.
- 34- DAUSON - The histology and histochemistry of Gargoylism.- Arch. Dis. Child. 27, 230, 1952.
- 35- DAVID - Focosidose ou Mucopolysaccharidose.- Pédiatrie 54, N° 6, 745-47, 1969.
- 36- DE ANGELIS - Les mucopolysaccharidoses de l'enfance.- Peditria, 75, N° 4, 561-582, Juil.- Août 1967.
- 37- DEGOS - Dermatologie, éd. Flammarion.
- 38- DEMIS Joseph.- The Mastocytosis Syndrom.- Am. J. Med. 59, 194-206, Août 1963.
- 39- DE SEZE, DESBRAYES - Localisation osseuse des mastocytoses.- Sem. des Hôp., 1969, N° 8, 524.
- 40- DIFERRANTE N. et RICH C.- Le dosage de l'aminopolysaccharide acide dans l'urine.- J. Lab. Clin. Med., Sept. 56, 48, N° 3, 491-494.
- 41- DIFERRANTE N. et RICH C.- The mucopolysaccharides of normal human urine.- Clin. Chem. Acta I, 519, 1956.
- 42- DITTRICH J.K. et TELLER W.- Diagnostic radiologique des mucopolysaccharidoses de l'enfant.- Ann. Radiol., 1968, 11, N° 5-6, 395-402.

- 43- DORFMAN A. et LORINCZ A.E.- Occurence of urinary acid mucopolysaccharides in the Hurler's syndrom.- Proc. Nat. Acad. Sc. 43, 443, 1957.
- 44- DORFMAN A. et MATALON R.- Hurler's and Hunter's syndroms.- Am. J. Med., 47, N° 5, Nov. 1969.
- 45- DUGAS M. et BADOUAL J.- L'atteinte intellectuelle et les troubles du métabolisme des mucopolysaccharides.- Ann. Med. Psychol., Nov. 1966, 124, N° 4, 532-533.
- 46- DUQUENNOY - Le gargoylisme chez l'enfant.- Thèse Lille, 1963.
- 47- DURAND, BORRONE - Fucosidoses.- Lancet I, 1189, 1968.
- 48- EMERIT, MAROTEAUX, VERNANT - Deux observations de mucopolysaccharidoses avec atteinte cardiovasculaire.- Arch. Franç. Péd., 1966.
- 49- FARBER - La maladie de Farber.- Proc. Soc. Exp. Bio. (NY), 1967, 126-125.
- 50- FOLEY K.M., DANES B.S. et BEARN A.G.- White blood cell cultures in genetic study of the human mucopolysaccharidose.- Science, 164, 424, 1969.
- 51- GARLISLE W., GOOD R.- The inflammatory cycle : A method in Hurler disease.- Am. J. Dis. Child. 99, 193, 1963.
- 52- GAY E., LERIQUE J.- A propos de la fréquence de certains signes de Gargoylisme.- Arch. Franç. Péd., 7, 594, 1950.
- 53- GRENET, LESTRADET, BADOUAL - Mucopolysaccharidoses avec heparitiae sulfate.- Presse Méd., 1966.
- 54- HAMBRICK G.W., SCHEIE H.G.- Study on the skin in Hurler's syndrom mucopolysaccharidosis.- Arch. of Dermat., 85, 455, 1962.

- 55- HARRIS - Mucopolysaccharidoses diseases : a possible new genotype of Hurler's syndrom.- Am. J. Disease Child., 1961, 102, 741.
- 56- HENDERSON J.L., MAC GREGOR A.R., THAUNHAUSER J.J. and HOLDEN R.- The pathology and biochemistry of Gargoylism : A Rapport of 3 cases with a review of literature.- Arch. Dis. of Childhood, 27, 230, 1952.
- 57- HERRAULT A.- Maladie de Hurler et dyslipopéïdose.- Thèse Paris, 1950.
- 58- HERS H.G. et VAN HOOFF T.- Etudes enzymatiques dans les mucopolysaccharidoses et les sphingolipidoses.- 22ème Congrès des Pédiatres de Langue française, T. 3, Exp., éd.-
- 59- HOMW et O'BRIEN D.- Hurler's syndrom. Deficiency of a specific beta galactosidase iso-enzyme.- Science, 165, 611, 1969.
- 60- HUNTER C.- A rare disease in two brothers.- Proc. Roy. Soc. Med. 10, 104, 1917.
- 61- HURLER G.- Über einen typ multiples Abarting en verwiëgend and Skett system.- Ztschr. Kinderh. 24, 220, 1919.
- 62- ILLE Henri - Etude expérimentale de l'excrétion urinaire des mucopolysaccharides acides chez le nourrisson normal et rachitique.- Thèse, Lyon, 1964.
- 63- JEANLOZ R.W.- Nomenclature des mucopolysaccharides.- Arthritis et Rhumatologie, 3, 233, 1960.
- 64- JERVIS - Familial mental deficiency akin to amaurotic idiocy and gargoylism.- Arch. Neuro-psych., Chicago, 47, 943, 1942.
- 65- JERVIS - Gargoylism : A study of 10 cas with emphasis on the form.- Arch. Neuro-psych., 63, 681, 1950.

- 66- KAMMERER, MATHIS M., WACKENHEIM A.- A propos d'une forme incomplète de Gargoylism : intérêt de la ponction biopsique du foie.- Presse Méd., 63, I, 386, 1955.
- 67- KAPLAN D.- Classification of Mucopolysaccharidosis based on the Mucopolysaccharidosuria.- Am. J. Med., 47, N° 5, 721-729, 1969.
- 68- Mc KUSICK - Heritable disorder of connective tissue.- 3e ed. Mosby, St-Louis, 1966.
- 69- Mc KUSICK - The genetic Mucopolysaccharidosis.- Circulation, 31, N° 1, Janv. 1965.
- 70- Mc KUSICK - Nosologie des Mucopolysaccharidoses.- Am. J. Med., N° 5, 730-747, 1969.
- 71- LAMY, JAMMET M.L., AUSSANNAIRE M.- Dystrophie de Hurler et vitiligo.- Soc. Péd. Paris, 15, 2, 1949. - Arch. Franç. Pédiatrie, 1949, T. I, p. 172.
- 72- LAMY, MARTEAUX, BADER - Etude génétique du Gargoylisme.- Soc. Génétique humaine, 6, 156, 1957.
- 73- LAMY, BADER J.P., MARTEAUX - La maladie de Hurler. Gargoylisme, dysostosis multiplex.- Sem. Hôp. Paris, 34, I, 735, 1958.
- 74- LAMY, ROYER P., FREZAL S., MARTEAUX - Gargoylisme dans les maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.- Masson, édit., Paris, 1959, p. 215.
- 75- LAMY M., FREZAL S., MARTEAUX - Génétique des sphingo-lipidoses et des mucopolysaccharidoses. - 22e Congrès des Pédiatres de Langue française, T. 3, Expansion, Edit.-
- 76- LAUSECKER H.- Zur symptomatologie der Dysostosis Multiplex.- Hautzt. 5, 538, 1954.

- 77- LEES M.H.- Bones lesions of urticaria pigmentosa.
- Arch. Dis. Child., Août 1963, 38, 200, 364-365.
- 77 b- LEFEVRE - Aspect de la polydystrophie de Hurler.- Arch. Fr. Péd., 1950, 7, 23...
- 78- LEROY S.G., CROCKER A.C.- Clinical definition of the Hurler, Hunter's Phenotypes.- Am. J. M., 41, 448-457, 1966.
- 79- LERWIN S.- A specific skin lesion in gargoylism.- Am. J. Disease Child., 92, 444, 1960.
- 80- LEVEQUE B., MAREE S., LAMY - Une nouvelle dysostose avec élimination urinaire du chondroïtine sulfate B.- Presse Méd., 71, I, 849, 1963.
- 81- LINDSAY S., REILLY W.A.- Gargoylism. A review of clinical observations in 18 cases.- Am. J. Disease Child., 75, 595, 1948.
- 82- LINDSAY S., REILLY W.A., GOTHAM T.S., SKAHEN R.- Gargoylism : study of pathological lesions and clinical review of 12 cases.- Am. J. Dis. Child. 76, 239, 1948.
- 83- LOEB H., TONDEUR et RESIBOIS - Etude clinique, biochimique et ultrastructurale des Mucopolysaccharidoses.- Arch. Franç. Péd., Déc. 1967, 24, N° 10, 1185-1186.
- 84- LOEB, TONDEUR - Etude d'une forme atypique de mucopolysaccharidose.- Act. Paed. Scandinavia, 58, 220-228, 1969.
- 85- LOEB H., CREMER N., DENOLIN REUBENS R.- Etude clinique des Mucopolysaccharidoses.- 22e Congrès des Pédiatres de Langue française, T. III, Expansion, éd.-
- 86- LYON G., ROSENBERG S., THIEFFRY St.- Une forme rare de Mucopolysaccharidose chez l'enfant à

rapprocher du Hurler tardif et du syndrome de Scheie.- Arch. Franç. Péd., 28, 83-93, Janvier 1961.

- 87- MADSEN S.A., LINKER A.- La vitamine A et les mucopolysaccharidoses : une évaluation clinique et biochimique.- J. of Ped., 75, N° 5, 543-552, Novembre 1969.
- 88- MAINLEY G., WILLIAM V.- Urinary excretion of glycosa minoglycans in the various forms of Gargoylism.- J. Clin. Path., 22, 67-75, 1962.
- 89- MARCHAL Cl.- Mucopolysaccharidose sans mucopolysaccharidurie.- Ann. Péd., 44, N° 4, Oct. 1968.
- 90- MARIE J., LEVEQUE - Maladie de Hurler avec présence de granulations de Alder dans les leucocytes.- Ann. Péd., 8, 495, 1961.
- 91- MAROTEAUX P.- Etude des mucopolysaccharides dans les chondrodystrophies.- Méd. Inf., 69, N° 5, 327-332, 1962.
- 92- MAROTEAUX P., LAMY M.- Oligophrénie polydystrophique.- Presse Méd., 72, 2991, 1964.
- 93- MAROTEAUX P., LAMY M.- Maladie de Hurler, Maladie de Morquio et mucopolysaccharidoses voisines.- J. of Ped., 67, N° 2, 312-323, 1965.
- 94- MAROTEAUX P.- Les mucopolysaccharidoses.- Méd. Inf., 74, N° 10, 739-763, 1967.
- 95- MAROTEAUX P.- Mucolipidoses de type II.- Presse Méd., Janvier 1970.
- 96- MATALON - Lipomucopolysaccharidoses.- Lancet 1, 1314, 1968.
- 97- MATALON, DORFMAN - Les mucopolysaccharides acides dans les cultures de fibroblastes humains.- Lancet 2, N° 7625, 836-841, 1969.

- 98- MEYER K.- Biochimie et biologie des Mucopolysaccharides.- Am. J. Med., 47, N° 5, 664-672, 1969.
- 99- MONTAGNA W.- The structure and functions of skin.- New-York Academie Press, 1965, p. 295-326.
- 100- MOSER - Lipogranulomatose de Farler.- Am. J. Med.-
- 101- MUIR H.- Structure et métabolisme des glycoaminoglycanes et problème des mucopolysaccharidoses.- Am. J. Med., 47, N° 5, 673-690, 1969.
- 102- MURPHY G.- Mucopolysaccharides.- Prensa Med. Argent., 55, N° 36, 1764-70, 1968.
- 103- MUTTER - Systemic Mast cells disease.- Ann. Inst. Med. 59, 887-906, 1963.
- 104- NAGEL - Excrétion urinaire de polysaccharides acides. Etude de 64 malades.- J. Bone Joint Surgery, 47 A, N° 6, 1965.
- 105- O'BRIEN - Generalised Gangliosidosis.- Arch. disease Child., 109, 338, 1965.
- 106- OCKERMAN - A generalised storage disorder Hurler's syndrom.- Lancet 2, 239-241, 1967.
- 107- OCKERMAN - Etude des hydrolases du foie dans le Gargoylisme.- Scand. S. Lab. et Clin. Med., 59, 95, 1962.
- 108- PERELMAN R.- Biologie des Mucopolysaccharidoses.- Méd. Inf., N° 9, 1970.
- 109- PHILIPPART M.- Etude biochimique des sphingolipidoses et des mucopolysaccharidoses.- 22e Congrès des Pédiatres de Langue française, T. III, Expansion, éd.-
- 110- PICARD - Diagnostic biologique des Mucopolysac-

charidoses.- Entretiens de Bichat, 1969, 503-506.

- 111- PINTO - Possibilités diagnostiques actuelles de laboratoire dans les mucopolysaccharidoses.- Paediatrica, 75, N° 4, 583-593, 1967.
- 112- POULET J.- Maladie de Hurler authentique avec intelligence normale chez une adulte et ses deux cousins germains.- Soc. Méd. des Hôp. de Paris, N° 5, 1968.
- 113- PREVOST F.- Symptômes oculaires de la Maladie de Hurler.- Thèse Paris, 1959, 639.
- 114- RAMPINI, CLAUSEN - Maladie de Farler.- Helv. Paediat. Acta, 22, 500, 1967.
- 115- ROLODZIEJSKA H., MAJCHERSKI T., REDLICH S.- Importance de certains examens complémentaires dans le diagnostic des formes atypiques de Gargoylisme.- Aggiornamento Pediatrico, 15, 169, 1964.
- 116- RONALD J., DE CLOUX M.D., HARTMAN H.R., FRIEDERIA M.P.- Ultra structural studies of the skin in Harler's syndrom.- Arch. Path., Vol. 88, Octobre 1969.
- 117- ROYER P.- La cellule de Buhot et le diagnostic de Gargoylisme.- Sang 30, 37, 1959.
- 118- SACREZ - Maladie de Norman Landing.- Pédiatrie, 22, 143, 1967.
- 119- SAGNET H.- A propos d'une observation de Maladie de Hurler chez un enfant vietnamien.- Ann. Péd. 15 (136-140), 1968.
- 120- SARROUY C., SABATINI R., REVOL A., ILLE H., MARTINET R.- Excrétion urinaire des mucopolysaccharides acides ... chez 64 nourrissons normaux et rachitiques.- Pédiatrie, 50, N° 6, 669-676, 1964.

- 121- SCHEIE H.G., BAMBRICK G.W., BARNEN L.A.- A newly recognized form of Hurler's disease.- Am. J. Ophth. 53, 753-769, 1962.
- 122- SEGNI C., BROVELLI A., TORTOLO G., FOLIDORI G., PORFIRI B.- Mucopolisacaridosi atypica.- Minerva Pediat. 21 (1943-1966), 1959.
- 123- SILIQUINI P.L.- Les mucopolysaccharidoses : acquisitions récentes dans le domaine des ostéo-chondrodystrophies.- Min. ortopedica, 18, N° 12, 836-41, 1967.
- 124- SPRANGER J., WIEDEMANN H.R.- Etude de l'élimination des mucopolysaccharides chez les enfants sains et chez ceux présentant une dysostose.- Ann. Paed., 206, N° 5, 342-355, 1966.
- 125- SPRANGER J.- Lipomucopolysaccharidoses.- Lancet, 270, 21, 1969.
- 126- SPRANGER J., SCHUSTER W.- Mucopolysaccharidoses types classiques et variantes.- Ann. Radiologie, 1969, 12, N° 3 et 4, 365-375.
- 127- SPRANGER J.W.- Définition biochimique des mucopolysaccharidoses.- Zsch. Kinderh., 108, N° 1, 17-31, 1970.
- 128- SPRANGER J.W. et coll.- Mucopolysaccharidosis VI Maroteaux, Lamy disease.- Helv. Paediat. Acta, 25, 4, 337-362, 1970.
- 129- STARY Z., BILEN M.- A propos de la teneur en mucopolysaccharides des organes normaux.- Klin. Wschr., 34, 29/30, 786-87, 1956.
- 130- STEIBACH H.L., PREGER L., WILLIAM H., COHEN P.- The Hurler's syndrom without anormal mucopolysaccharides.- Radiology 90, 472-478, 1968.
- 131- SUAREZ - Formes cliniques des mucopolysaccharidoses.- Méd. et Hyg., 27, N° 861, 276-78, 1969.

- 132- SUSCHKE J., BECKER B., VOGT D., VIERLIN G.R.-
Résultats de l'excrétion quantitative des mucopolysaccharides à l'aide d'une méthode métachromatique ultra-sensible.- Arch. Kinderh. 180,
N° 1, 1969.
- 133- SVEJEAR J.- Evaluation de l'exosamine des mucopolysaccharides dans le sérum des enfants.-
Helv. Paed. Acta, 18, N° 6, 1963.
- 134- SZMEDA JA - Systemic Mast cells disease.- Am.
J. Med., 32, 227, 1962.
- 135- TELLER W.H., ROSEVEAR J.W.- Study of the nature
of urinary acid mucopolysaccharides excreted
by normal children and by patients with gargoy-
lism.- Am. J. Dis. Child. 102, 492, 1961.
- 136- TELLER W.H.- Urinary excretion of acid Mucopoly-
saccharides in normal children and patients
with Gargoylism.- J. Lab. Clin. Med., 59, 95,
1962.
- 137- TERRY K., LUCKER A.- Distinction among 4 forms
of Hurler's syndrom.- Proc. Soc. Exp. Biol.
Med., 115, 394, 1964.
- 138- THIEFFRY S., LYON G., MAROTEAUX P.- Encéphalo-
pathie métabolique associant une mucopolysac-
charidose et une sulfatidose.- Arch. Franç.
Pédiatrie, 24, N° 4, 425-432, 1967.
- 139- THOMAS Marc - Mucopolysaccharides urinaires.-
Thèse Paris, 1966, N° 422.
- 140- TURPIN R., LAFOURCADE J.- Contribution à l'é-
tude du Gargoylisme.- Sem. des Hôpitaux de
Paris, 29, 2312, 1953.
- 141- ULMANN - Clinical, cytologic and biochemical
studies in systemic Mast cells disease.-
Ann. Int. Méd., 61, 326, 1964.

- 142- VAILLAND J.C.- Les mastocytoses de l'enfant et du nourrisson.- Pédiatrie, 23, N° 7, 763-777, 1968.
- 143- VAN HOOFF F., HERS H.G.- Ultrastructure de la cellule hépatique dans la maladie de Hurler.- R. Acad. Sciences, Paris, 259, I, 281, 1964.
- 144- VAN HOOFF F., HERS H.G.- Mucopolysaccharidosis by absence of alphafucosidase.- Lancet 1, 1198, 1968.
- 145- VELICAN C.- L'histochimie des mucopolysaccharides et son importance clinique.- Studie cerc. Med. Int. (Bucarest), 2, N° 3, 1961.
- 146- VISSIAN L.- Manifestations cutanées au cours d'une gangliosidose généralisée à GM1.- Bull. Soc. Franç. Dermato. 76, N° 4, 631-39, 1969.
- 147- VISSIAN L. et coll.- Intérêt de la biopsie cutanée dans les sphingolipidoses et les mucopolysaccharidoses de l'enfant.- Ann. Derm. Siph., 97, N° 1, 21-38, 1970.
- 148- VRANOVA BOZENA - A case of Gargoylism with Alder's granulations.- Ceskolow Ped. Praka 12, 64, 1952.
- 149- WILLIAMS H.E.- Troubles héréditairement transmis du métabolisme des mucopolysaccharides.- California Med., 106, N° 4, 306-311, 1967.
- 150- ZIMMER S.G., Mc ALLISTER - Mucopolysaccharides in Mast cells and Mastocytosis.- J. Invest. Dermat. 44, 33, 1965.
- 151- Les Mucopolysaccharides acides.- Vie. Méd., 50, N° 5, 546-549, 1969.
- 152- Etude des glycosaminoglycans et diagnostic des mucopolysaccharidoses.- Enzymol. Biol. Clin., 10, N° 5, 451-454, 1969.
-

